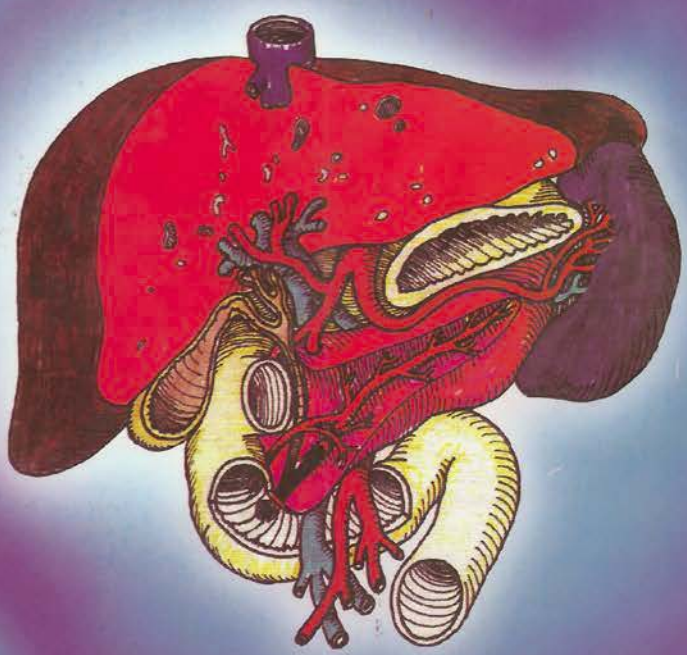
GEORGE-IOAN PANDELE

Semiologie Medicală

Vol. II



II-91247

Editura Cantes
Iași, 2005

J99/2005

GEORGE-IOAN PANDELE

SEMIOLOGIE MEDICALĂ

Vol. II

Inv. 351232
Cota III - 31247

BIBLIOTECA U.M.F. IASI
BARCOD: 1345532388

Editura Cantes
Iaşi, 2005

"Give me a single place to stand, and a lever, and I will move the earth."
Archimedes

PREFAȚĂ

Apariția celui de-al doilea volum de semiologie medicală, ce cuprinde aparatul reno-urinar, tubul digestiv și glandele anexe, inclusiv pancreasul endocrin, bolile de metabolism, ale sângelui, organelor hematopoietice și splinei, aduce un bogat material informativ privind semnificația simptomelor și semnelor clinice și paraclinice, cu introducerea unor elemente de semiologie imagistică și de laborator, toate prezentate într-o manieră critică.

Îmi exprim, cu această ocazie, recunoștința față de maeștrii mei din țară și străinătate, cărora le datorez formația mea într-un domeniu în care fundamentul clinic, realizat încă în antichitate și perpetuat cu noi interpretări, este complementat cu o metodologie actuală de diagnostic imagistic și de laborator de înaltă performanță, a cărei cunoaștere se impune a fi inițiată încă de la începutul învățământului clinic.

Semiologia medicală ieșeană, inițiată de Prof. Dr. P. Niculescu, continuată de C.C. Dimitriu, C. Strat și C. Stanciu a câștigat în ultimii ani valențe didactice medicale, profesionale și formative, apreciate de studenții, dar și medicii care nu au uitat că semiologia reprezintă fundamentul pregătirii medicale, fără de care o suprastructură riscă perpetuu să rămână fragilă.

Carențele în studiul semiologiei se reflectă în majoritatea erorilor de diagnostic, ce rezultă ca urmare a unei anamneze deficitare, a examenului clinic sumar și a interpretării incorecte a rezultatelor examenelor complementare.

Este surprinzător câte informații poate furniza simpla palpare corectă a ficatului și corelația cu datele explorării tomodensitometrice: pentru un ficat de consistență moale, explorarea tomodensitometrică evidențiază o densitate sub 20 unități, în timp ce ficatul dur al hemocromatozei se apropie de 70 unități, iar ficatul normal de 50 unități.

O medicină în care clinica își estompează rolul crează o prăpastie în interrelația cu elementele furnizate de examenele paraclinice, care trebuie cercetate printr-o aprofundată documentare și apreciere a valorii predictive a sensibilității și specificității fiecărui simptom și semn clinic sau tributar explorărilor complementare.

Scopul semiologiei medicale este de a valorifica la maximum tot ceea ce ochiul, urechea și mâna clinicianului pot să ofere, alături de anamneză, în evaluarea bolnavului și, în același timp, să coreleze aceste date celor furnizate de metodologia performantă și actuală oferită de explorarea complexă imagistică și biologică.

Autorul

CUPRINS

PREFAȚĂ

SEMIOLOGIA APARATULUI RENO-URINAR 15

Foaia de observație a unui bolnav cu afecțiune renală 15

1. Date personale 16
   - A. Vârsta 16
   - B. Sexul 16
   - C. Profesia 16
   - D. Domiciliul 17

2. Motivele internării 17

3. Modalități de debut 17

4. Antecedente personale patologice 18
   - A. Afecțiuni de natură infecțioasă 18
   - B. Afecțiuni ale aparatului respirator 18
   - C. Bolile cardiovasculare 19
   - D. Boli endocrine şi metabolice 19
   - E. Colagenoze şi boli osteo-articulare 19
   - F. Boli de sânge 20
   - G. Boli digestive 20
   - H. Bolile rinichiului şi tractului urinar 20
   - I. Alte condiții patologice ca bolile alergice 20

5. Antecedente heredo-colaterale 20

6. Condiții de viață şi muncă 21

Simptomatologia funcțională a aparatului reno – urinar 22

1. Durerea de cauză reno – urinară 22
   - A.1. Colica nefretică 22
   - A.2. Durerea lombară necolicativă 24
   - B. Durerea pelvi-perineală 24
   - C. Cistalgia 24
   - D. Durerea uretrală 25

2. Tulburări de diureză 25
   - A. Poliuria 25
   - B. Oliguria 26
   - C. Anuria 27
   - D. Nicturia 28
   - E. Opsiuria 28

3. Tulburări de micțiune 28
   - A. Polakiuria 28
   - B. Micțiunea rară 29
   - C. Disuria 29
   - D. Micțiunea dureroasă (alguria) 30

E. Retenția de urină 30
F. Incontinența de urină 32
G. Micțiunea imperioasă 32
4. Edemul renal 32
5. Hematuria 33
6. Piuria 36
7. Proteinuria 37
8. Chiluria 38
9. Pneumaturia 41
10. Pigmenturia 42
Examenul obiectiv al bolnavului renal 43
1. Examenul general 43
2. Examenul obiectiv al regiunii lombare, al abdomenului și al organelor genitale 44
Explorarea funcțională renală 46
1. Examenul urinii 46
2. Studiul comparativ al sângelui și urinei 51
3. Probele funcționale renale 52
Clasificarea bolilor renale 59
Nefropatii glomerulare 60
1. Sindromul glomerular 61
2. Glomerulonefrita difuză acută 63
3. Glomerulonefrita în focar 66
4. Glomerulonefrita difuză subacută (malignă sau rapid progresivă) 67
5. Glomerulopatii cronice 67
6. Tipuri etiopatogenice de glomerulonefrite 69
7. Sindromul nefrotic 71
Nefropatii tubulo-interstițiale 75
1. Pielonefritele 76
2. Pielonefrita acută 77
3. Pielonefrita cronică 78
4. Pielonefrita xantogranulomatoasă 79
5. Tubulopatii congenitale 79
Nefropatii vasculare 83
Cancerul renal 85
Cancerul vezical 86
Adenocarcinomul de prostată 87
Sindromul clinic din litiaza reno-urinară 87
Insuficiența renală 88
1. Insuficiența renală acută 89
2. Insuficiența renală cronică 94

SEMIOLOGIA APARATULUI DIGESTIV 99
Introducere în bolile digestive 99
Foaia de observaţie a unui bolnav cu afecţiune digestivă 99
I. Datele de ordin general 99
Vârsta 99
Sexul 100
Rasa 100
Profesia 100
Domiciliul 100
II. Anamneza 101
Motivele internării 101
Istoricul bolii 101
Antecedentele personale patologice 102
Antecedentele eredo-colaterale 102
Condiţii de viaţă şi muncă 102
III. Simptomatologia funcţională a aparatului digestiv – clasificare. 103
A. Tulburări de apetit 103
a. Tulburări de apetit care conduc la scăderea ingestiei de alimente.
Anorexia 103
Sitofobia 105
Fagofobia 105
b. Tulburări de apetit care conduc la exagerarea ingestiei de alimente 105
Hiperorexia 105
Polifagia (hiperfagia) 106
Bulimia 106
Acoria 106
c. Pervertirea apetitului (paraorexia) 106
B. Setea 107
Modificări cantitative ale senzaţiei de sete 107
Polidipsia 107
Oligodipsia 108
Modificări calitative ale senzaţiei de sete 108
C. Dispepsia 108
D. Senzaţia de greaţă 108
E. Vărsăturile 109
F. Mericismul 114
G. Halena 114
H. Modificarea gustului 114
I. Durerea lingual (glosodinie/glosalgie) 115
J. Eructaţiile 115

K. Sughițul 115
L. Meteorismul abdominal 116
M. Durerea abdominală 116
Semiolbgia durerii abdominale acute 116
Semiolbgia durerii abdominale cronice 118
Caracteristici ale principalelor tipuri de durere în afecțiunile digestive 119
N. Melena 125
O. Diareea și constipația 125
Sindromul bucal 126
1. Halena și halitoza 126
2. Modificări ale morfologiei și funcției glandelor salivare 127
Tulburările secreției salivare 127
Sialoadenitele 129
Sialolitiaza 129
Sialozele 129
3. Modificări ale gustului 129
4. Modificări ale buzelor 130
5. Modificări gingivale 131
6. Modificări vestibulare 131
7. Stomatitele 132
8. Durerea bucală 132
9. Modificări ale limbii 133
Durerea lingual (glosodinie/glosalgie) 134
10. Modificările planșeului bucal și ale palatului 134
11. Modificări ale faringelui și amigdalelor 135
Semiologia afecțiunilor esofagului 136
1. Sindromul esofagian 136
2. Explorarea esofagului 139
3. Tulburări motorii esofagiene 140
Clasificare (Richter 1991) 140
4. Esofagita peptică și refluxul gastroesofagian 143
5. Stenoze esofagiene postcaustice 145
6. Ulcerul peptic esofagian 145
7. Diverticulii esofagieni 146
8. Fisura profundă sau dilacerația esofagului (sindromul Mallory-Weiss)
9. Ruptura esofagului 147
10. Cancerul esofagian 147
11. Hernia gastrică transhiatală 149
Semiologia stomacului și duodenului 150
1. Simptome funcționale 150
2. Examenul obiectiv 151

3. Explorarea paraclinică 151
4. Gastritele 156
Gastrite acute 156
Gastrite cronice 157
5. Sindromul clinic din ulcerul gastric şi duodenal 159
Etiopatogenie 159
Tablou clinic 161
Explorări paraclinice 163
6. Cancerul gastric 163
7. Stenoza pilorică (obstrucţia căii de evacuare a stomacului) 167
Sindroamele intestinale 169
1. Datele de ordin general şi anamneza 169
2. Examenul materiilor fecale 170
3. Diareea 173
Diareea acută 173
Diareea cronică 174
4. Sindromul constipaţiei 183
5. Sindroamele excesului de gaze la nivel gastrointestinal 185
6. Neoplaziile intestinului subţire şi colonului 186
Neoplaziile jejunului şi ileonului 186
Neoplaziile colonului şi rectului 187
A. Polipoza colonică 187
B. Cancerul colonului şi rectului 188
7. Sindromul anorectal 190
Semiologia ficatului şi căilor biliare 192
1. Date de ordin general 195
2. Motivele internării 197
3. Antecedente personale patologice 197
4. Simptomatologia funcţională 198
5. Examenul obiectiv 199
6. Explorarea funcţională hepatică 204
Sindromul hepatopriv 204
Sindromul de hepatocitoliză 207
Sindromul bilioexcretor 208
Sindromul inflamator mezenchimal 210
7. Explorarea etiologică şi imunologică 211
8. Explorarea imagistică şi morfofuncţională hepatică 213
9. Sindromul icteric 217
10. Sindromul ascitic 228
11. Sindromul din insuficienţa hepatică 233
Insuficienţa hepatică acută 234
Insuficienţa hepatică cronică 235

12. Hepatitele cronice 236
13. Ciroza hepatică 239
14. Hepatopatia etanolică 241
15. Ciroza biliară primitivă 241
16. Ciroza biliară secundară 242
17. Ciroza hepato-lenticulară (boala Wilson) 242
18. Hemocromatoza 242
19. Ciroza hepatică prin deficit de alfa$_1$-antitripsină 243
20. Semiologia căilor biliare şi a veziculei biliare 243
Date generale 243
Anamneza 243
Simptomatologie 244
Examenul obiectiv 244
Explorarea complementară a căilor biliare 245
Colelitiaza (litiaza biliară) 245
Colecistita acută 246
Coledocolitiaza 247
21. Cancerul ficatului şi căilor biliare 248
I. Cancerul hepatic 248
II. Tumorile tractului biliar 250
II A. Carcinomul biliar (de veziculă biliară) 250
II B. Tumorile căilor biliare extrahepatice 250
II C. Tumorile căilor biliare intrahepatice 250
Semiologia pancreasului 252
Semiologia pancreasului exocrin 252
1. Foaia de observaţie în afecţiunile pancreasului 252
2. Pancreatita acută 255
3. Pancreatita cronică 259
4. Carcinomul pancreatic 261
Abdomenul acut 262

SEMIOLOGIA BOLILOR METABOLICE 266
1. Semiologia pancreasului endocrin 266
Diabetul zaharat 266
Sindromul hipoglicemic 269
Semiologia tumorilor pancreasului endocrin 272
2. Semiologia sindroamelor dislipidemice 273
3. Hiperuricemiile 280
4. Porfiriile 281

SEMIOLOGIA SÂNGELUI ŞI ORGANELOR HEMATOPOIETICE 284

1. Foaia de observaţie a unui bolnav cu afecţiune hematologică
Anamneza 284
Examenul obiectiv 287
Explorările paraclinice 289
2. Semiologia seriei eritrocitare 290
Eritropoieza 290
Sindromul anemic 293
Explorări paraclinice utile în investigarea anemiilor
Anemii feriprive 297
Anemia posthemoragică acută 299
Anemia din bolile cronice 300
Anemii sideroblastice 301
Anemiile hemolitice 302
Anemii hemolitice intrinseci 303
Anemiile hemolitice prin defect de membrană .. 303
Anemiile hemolitice prin deficite enzimatice 304
Hemoglobinopatii 305
Sindroamele talasemice 306
Anemii hemolitice extrinseci 307
Anemii macrocitare şi megaloblastice 308
Anemiile din aplaziile medulare 310
3. Semiologia şi patologia seriilor granulocitară, monocitară şi limfoplasmocitară 311
Date generale 311
Neutropenii 311
Agranulocitoza 312
Leucocitoza 312
Eozinofilia 313
Limfocitoza 313
Modificările monocitelor 314
Leucemiile acute 315
Leucemia granulocitară cronică şi alte sindroame mieloproliferative 317
Leucemia granulocitară cronică 317
Policitemia vera 318
Metaplazia mieloidă cu mielofibroză 319
Trombocitoza (trombocitemia) esenţială 319
Sindromul mielodisplastic 320

Leucemia limfatică cronică 320
Semiologia limfoamelor 321
Boala Hodgkin 321
Limfoame nehodgkiniene 322
Boli imunoproliferative 323
Mielomul multiplu 323
Macroglobulinemia waldenström 324
Boala lanţurilor grele 324
3. Sindroamele hemoragipare 325
Purpurele vasculare 328
Purpure nealergice 328
Purpurele alergice 328
Telangiectazia hemoragică ereditară (boala Rendu-Osler).
Sindroame hemoragice generate de trombocite
(trombocitopenii şi trombopatii) 329
Coagulopatii 332
4. Trombofilia 335
5. Semiologia splinei 336
Bibliografie

„All we know about the kidney is the fact that it secrete the urine"
Addis

SEMIOLOGIA APARATULUI RENO-URINAR

Rinichiul, considerat adevarată „piatră filozofală", prin complexitatea funcţiilor sale intervine în excreţia produşilor de metabolism ca uree, creatinină, acid uric, în menţinerea constantă a concentraţiei electroliţilor în compartimentul intracelular, interstiţial şi intravascular, a volemiei, a echilibrului acido-bazic, în secreţia reninei şi eritropoetinei, conversia vitaminei D_2 în vitamină D_3 şi în inactivarea insulinei.

Rinichii au în structura lor 2 000 000 de nefroni (un milion de nefroni pentru fiecare rinichi) şi un regim de perfuzie privilegiat, primind 20% din debitul cardiac.

Insuficienţa renală se exprimă prin retenţia de uree şi creatinină şi prin imposibilitatea controlului balanţei hidroelectrolitice, cu apariţia edemului sau, în cazul pierderii de sare, cu hipovolemie. Pierderea controlului echilibrului acido-bazic determină apariţia acidozei metabolice. Perturbarea funcţiilor endocrine are ca rezultat apariţia hipertensiunii hiperreninemice, rahitismului şi osteomalaciei, prin lipsa activării vitaminei D, secreţia insuficientă de eritropoetină determinând anemia caracteristică insuficienţei renale cronice.

FOAIA DE OBSERVAŢIE A UNUI BOLNAV CU AFECŢIUNE RENALĂ

Prezentarea la medic a bolnavului cu suferinţă renală poate poate fi motivată de:

- prezenţa simptomatologiei funcţionale renale: durere lombară, pelviperineală, cistalgie, uretralgie, hematurie etc;
- simptome şi semne sugestive pentru o posibilă etiologie renală: hipertensiune arterială, edeme, anemie;
- evidenţierea la un examen de rutină de laborator (sangvin, urinar) sau imagistic (ecografie sau radiografie abdominală) a interesării funcţionale şi/sau morfologice renale: glomerulonefrită cronică, nefroangioscleroză benignă, rinichi polichistic, tumoră renală.

1. DATE PERSONALE

Vârsta, sexul, profesiunea şi domiciliul reprezintă adeseori repere preţioase pentru orientarea diagnosticului.

A. VÂRSTA

Încă de la naştere pot fi depistate o serie de anomalii congenitale ale rinichiului şi tractului urinar, ca rinichiul polichistic forma infantilă (ARPKD), megaureterul şi megavezica, epi şi hipospadiasul, rinichiul unic, în potcoavă sau pelvin, duplicaţia pielo-ureterală, ureterul retrocav.

La sugar şi copilul mic sunt întâlnite tubulopatii congenitale (sindromul Fanconi, diabetul insipid nefrogen, rahitismul vitamino-D rezistent) şi infecţii urinare (piurii).

După vârsta de 5 ani, sunt întâlnite glomerulonefrita difuză acută şi sindromul nefrotic, legate de incidenţa crescută a infecţiei streptococice.

La adultul tânăr, patologia renourinară este dominată de glomerulonefrita difuză acută, litiaza renourinară, prostatite, uretrite.

La bărbat, după vârsta de 50 de ani, sunt întâlnite afecţiunile prostatice (uropatia obstructivă cu afectare renală secundară), litiaza renală, tuberculoza renală şi cancerul renal.

Pentru femei, indiferent de vârstă, se remarcă predominenţa infecţiilor urinare.

B. SEXUL

Există o frecvenţă crescută a morbidităţii prin glomerulonefrită difuză acută la bărbaţi datorită influenţei androgenilor asupra răspunsului imun.

Adenomul de prostată, cu frecvenţă crescută după vârsta de 60 de ani, este responsabil de instalarea tulburărilor de micţiune şi a uropatiei obstructive, fiind adeseori la originea retenţiei de urină.

La femei, datorită particularităţilor anatomice ale aparatului urogenital, sunt mai frecvente infecţiile urinare joase şi înalte. Sarcina se poate complica cu sindrom vasculorenal gravidic, cu pielonefrita de sarcină, iar avortul septic cu insuficienţa renală acută.

C. PROFESIA

Profesiile cu expunere la frig şi umiditate favorizează îmbolnăvirea prin glomerulonefrite şi infecţii urinare.

Expunerea la temperaturi ridicate (furnale, cuptoare) poate determina pierderea importantă de lichide prin transpiraţie excesivă, deshidratare ce va antrena insuficienţa renală funcţională.

Muncitorii din industria cauciucului au risc crescut pentru neoplasmul de vezică urinară.

Intoxicaţia cronică cu cadmiu, plumb (saturnism), mercur (hidrargirism) conduce la nefropatii tubulointerstiţiale sau glomerulare.

D. DOMICILIUL

La etnia africană sunt frecvente drepanocitoza, malaria, care se pot însoți de afectare renală și hipertensiunea arterială complicată cu nefropatie hipertensivă. La populația chineză infecția cronică cu virusul hepatitic B este frecventă și poate determina afectare glomerulară. Persoanele care trăiesc în climatul tropical prezintă mai frecvent litiază renală.

În sud-vestul țării (Banat și vestul Olteniei) se întâlnește nefropatia endemică balcanică, afecțiune gravă, cu evoluție rapidă la insuficiență renală cronică, de etiologie și patogenie încă insuficient cunoscute.

2. MOTIVELE INTERNĂRII

A. SIMPTOME ȘI SEMNE NESPECIFICE

Pot fi întâlnite:

- semne generale: febră, frisoane, greață, vărsături, scădere ponderală, paloare, edem matinal ce diminuă în cursul zilei;
- hipertensiune sau hipotensiune arterială:
  - → nefropatiile vasculare, parenchimatoase, obstructive evoluează cu hipertensiune arterială;
  - → nefropatiile tubulare cu pierdere de sare se însoțesc de hipotensiune arterială;
- anemie: în afara hematuriei masive, apare tardiv, în prezența insuficienței renale cronice avansate;
- manifestări cutanate: erupții urticariene, purpură, manifestări pelagroide, uremide;
- manifestări de fals abdomen acut în uremie;
- tulburări psihice, insomnie sau somnolență.

B. SIMPTOME FUNCȚIONALE ALE APARATULUI RENO-URINAR

- durerea: lombară, pelviperineală, cistalgia, uretralgia, durerea funiculoscrotală;
- tulburări de micțiune;
- tulburări de diureză;
- edemul renal;
- hematuria, piuria, proteinuria, pigmenturia, chiluria, pneumaturia.

3. MODALITĂȚI DE DEBUT

A. Debut acut în glomerulonefrita difuză acută, litiaza renală cu debut prin colică renală, pielonefrita acută, cistita acută, infarctul renal, abcesul renal, flegmonul perinefretic.

B. Debut insidios în tuberculoza renală, glomerulonefrite oligosimptomatice, ptoză renală, nefropatia analgezică, amiloidoza renală, litiaza renală, malformații renale.

4. ANTECEDENTE PERSONALE PATOLOGICE

A. AFECȚIUNI DE NATURĂ INFECȚIOASĂ

Bolile infecțioase acute cu potențial nefritigen:

a) streptococice

- angina streptococică poate determina:
  - → nefrită în focar la 1-3 zile de la debut (intrainfecțioasă);
  - → glomerulonefrită difuză acută la 14-21 zile de la debut;
- scarlatina: nefrită interstițială acută în perioada de stare;
- erizipelul;
- reumatismul articular acut;

b) stafilococice

- indiferent de localizare pot determina glomerulonefrită, abces renal, abces perinefretic;

c) altele: septicemii, pneumonii, endocardită, febra tifoidă, difterie, leptospiroză, bruceloză, malarie, virozele respiratorii, hepatita cu virus B sau C, ricketsioze pot determina glomerulonefrite acute difuze sau focale și insuficiență renală acută.

Bolile infecțioase cronice de focar: amigdaliene, rinosinusale, dentare, otice, cutanate (furunculoză, ulcer varicos infectat), supurațiile osteo-articulare determină glomerulonefrită difuză acută sau pusee de acutizare în glomerulonefrita difuză cronică.

Tuberculoza în antecedente poate sugera prezența tuberculozei renale (prin persistența focarelor latente primare și secundare).

Luesul poate determina afectare renală în stadiul III, prin gomă la nivel renal sau arteriopatie renală.

Bolile cronice supurative: tuberculoza pulmonară și extrapulmonară, supurațiile bronșice, osteo-articulare, cutanate determină amiloidoză secundară renală.

Infecțiile de focar în teritoriul genital (vaginite, cervicite, anexite, metrite, salpingite la femei, orhite, orhiepididimite, prostatite, veziculite la bărbați) constituie surse de infecție pentru tractul urinar.

B. AFECȚIUNI ALE APARATULUI RESPIRATOR

Pneumonii (Pneumococ, Streptococ, Stafilococ): nefrita intrainfecțioasă sau postinfecțioasă.

Sindromul Goodpasture, manifestat prin hemoptizie şi hematurie: boală autoimună prin anticorpi anti membrană bazală glomerulară şi alveolară.

Supuraţiile pulmonare cronice (abcesul pulmonar, bronşiectazia, tuberculoza cavitară) se pot complica cu amiloidoză renală.

C. BOLILE CARDIOVASCULARE

Hipertensiunea arterială, epifenomen în cadrul bolilor renale sau boală hipertensivă ce afectează rinichiul, cu evoluţie diferită:

- lentă: nefroangioscleroza benignă, ce apare la 15-20 ani de evoluţie a hipertensiunii arteriale;
- severă: nefroangioscleroza malignă, evoluţie accelerată a nefropatiei, ce însoţeşte hipertensiunea arterială malignă şi poate ajunge în 2 ani la insuficienţă renală terminală.

Endocardita bacteriană: nefrita în focar (Löhlein), se poate complica cu glomerulonefrită difuză acută care poate evolua către insuficienţă renală acută.

Leziunile valvulare ale inimii stângi pot determina embolii renale şi infarct renal.

Hipovalemia acută şi colapsul vascular determină iniţial insuficinţă renală funcţională care, în absenţa corecţiei, poate evolua rapid la insuficienţă renală organică.

Trombangeita obliterantă (maladia Buerger): interesarea concomitentă a vaselor renale este frecventă.

D. BOLI ENDOCRINE ŞI METABOLICE

Guta se asociază cu nefropatie interstiţială gutoasă şi litiază urică. Cistinoza favorizează litiaza renală.

Diabetul zaharat se poate însoţi de nefropatie vasculară macro şi microangiopatică, iar pielonefrita şi necroza papilară sunt mai frecvente.

Hiperparatiroidismul primar determină litiază calcică.

Hiperaldosteronismul primar şi hipercorticismul pot determina nefropatii tubulointerstiţiale secundare pierderii cronice urinare de potasiu.

E. COLAGENOZE ŞI BOLI OSTEO-ARTICULARE

Sclerodermia, dermatomiozita, lupusul eritematos sistemic, poliarterita nodoasă, granulomatoza Wegener, poliartrita reumatoidă pot determina nefropatii glomerulare şi tubulointerstiţiale.

Poliartrita reumatoidă şi spondilita anchilopoetică determină amiloidoză secundară renală.

Boala Paget, sarcoidoza, mielomul multiplu determină afectare renală prin hipercalcemie şi amiloidoză.

F. BOLI DE SÂNGE

Leucemiile şi limfoamele afectează rinichiul fie direct, prin infiltraţia cu celule neoplazice, fie indirect prin hiperuricemie sau amiloidoză.

G. BOLI DIGESTIVE

Gastroenterocolita acută, antrenând rapid pierderi hidroelectrolitice importante prin vărsături şi diaree, poate determina insuficienţă renală acută funcţională care poate evolua la insuficienţă renală organică.

Colibacilozele intestinale constituie surse de infecţie, pe cale sangvină şi limfatică, a căilor urinare.

Ciroza hepatică în faza de decompensare se însoţeşte de tulburări de diureză ca opsiuria şi oliguria şi, în final, de insuficienţă renală terminală.

H. BOLILE RINICHIULUI ŞI TRACTULUI URINAR

Malformaţiile reno-urinare (rinichi displazici, distopici, rinichiul mic congenital, dublul sistem pielo-caliceal, megaureter, diverticuli vezicali şi uretrali) şi manevrele urologice constituie cauze de tulburări urinare, infecţie, litiază, hematurie.

Adenomul de prostată, litiaza vezicală/uretrală (rară), disectazia de col vezical pot favoriza staza urinară şi infecţia urinară cu propagare ascendentă.

I. ALTE CONDIŢII PATOLOGICE

Bolile alergice (boala serului, eczemele, urticaria), reacţiile adverse la substanţele de contrast, antibiotice, medicamente, muşcăturile de şerpi şi paianjeni, înţepăturile de albine, viespi şi scorpioni, accidentele transfuzionale pot determina sindrom nefrotic sau insuficienţă renală acută.

5. ANTECEDENTE HEREDO-COLATERALE

O serie de boli renale recunosc o transmitere ereditară după modul autosomal recesiv: sindromul nefrotic ereditar, boala Hartnup (tubulopatie caracterizată prin aminoacidurie, manifestări de tip pelagroid, ataxie cerebeloasă şi degradare psihică), ARPKD (rinichiul polichistic de tip infantil), boala chistică medulară şi cistinoza.

Bolile renale cu transmitere autosomal dominantă sunt: ADPKD (rinichiul polichistic, forma adultă), sindromul Alport (glomerulonefrită hematurică însoţită de surditate pentru tonurile înalte şi modificări oculare interesând corneea şi cristalinul), acidoza tubulară distală, osteoonicodistrofia ("nail patella syndrome"), diabetul renal glicozuric.

Bolile cu transmitere legată de cromozomul X: diabetul insipid nefrogen, sindromul Lowe (caracterizat prin anomalii cerebrooculare şi intestinale asociate

celor renale), sindromul Fabry (glomerulopatie hematurică şi prezenţa de angiokeratoame în jumătatea inferioară a corpului), rahitismul fosfaturic vitamino-D rezistent.

Bolile cu caracter familial: lizinuria familială şi litiaza renală, în apariţia căreia intervin, în afara predispoziţiei ereditare, obiceiurile alimentare şi sedentarismul.

Hipertensiunea arterială de cauză renală, spre deosebire de hipertensiunea arterială esenţială, nu recunoaşte agregare familială.

Este recunoscută posibilitatea contaminării familiale pentru endemiile cu streptococ nefritigen grup A, ca şi pentru tuberculoza renală.

O atenţie deosebită va fi acordată antecedentelor de diabet zaharat, gută, hipertensiune arterială, ateroscleroză stenozantă şi obliterantă (coronariană, carotidiană, periferică).

6. CONDIŢII DE VIAŢĂ ŞI MUNCĂ

Persoanele care depun activitate fizică intensă, în condiţii de temperaturi ridicate (industria siderurgică, a ceramicii şi sticlei, materialelor de construcţii) şi aport insuficient de lichide, sunt predispuse la deshidratări care pot antrena insuficienţă renală acută funcţională sau favoriza apariţia litiazei renourinare.

În cursul primului război mondial s-a declanşat o epidemie de nefrită, denumită „nefrită de tranşee", apărută la combatanţi, datorită expunerii la frig, în condiţii de stress psihic.

La muncitorii din industria de prelucrare a cauciucului există o incidenţă crescută a urotelioamelor. Fumatul excesiv este corelat cu patologia tumorală a tractului urinar şi, în special, cu neoplaziile vezicale. Expunerea la naftilamină a fumătorilor creşte riscul apariţiei tumorilor de tract urinar.

Unele zoonoze contractate de personalul din zootehnie (veterinari, ciobani, măcelari) ca leptospiroze, bruceloze, bedsonioze şi ricketsioze, infecţiile cu virus ECHO şi coxsackie pot determina nefropatii glomerulare sau tubulointerstiţiale.

Expunerea la înţepături de albine, viespi, scorpioni, muşcături de şerpi sau paianjeni veninoşi, ca şi contactul cu diverşi alergeni chimici sau medicamentoşi, pot genera sindroame nefrotice.

Alimentaţia dezechilibrată, cu aport excesiv de proteine a fost recunoscută în producerea litiazei urice, excesul de vegetale în litiaza oxalică şi excesul de alimente lactate în litiaza calcică.

Consumul cronic de produse analgetice (cu durată de ani), conţinând fenacetină, poate determina apariţia nefropatiei tubulointerstiţiale. Fenacetina în asociere cu aspirina, aminofenazona, codeina, cofeina poate determina necroză papilară.

Medicaţia antiserotoninică utilizată în tratamentul sindromului migrenos a fost recunoscută în apariţia fibrozei retroperitoneale difuze, capabile să antreneze sindrom de uropatie obstructivă.

Medicamente cu potențial nefrotoxic sunt sulfamidele, antibioticele aminoglicozidice, antiinflamatoarele nesteroidiene, diureticele, sulfinpirazona (anturan), difenilhidantoina și supradozarea de vitamină D_2 (pe rinichi anterior afectat).

Intoxicația cronică profesională sau extraprofesională cu metale grele (plumb, cadmiu, bismut, mercur, aur, crom), fosfor, arsen, litiu, tetraclorură de carbon, compuși organofosforați sau organoclorați determină sindrom nefrotic sau necroze tubulare.

Radioterapia pentru tumori maligne în sfera genitală poate determina apariția cistitei radice.

SIMPTOMATOLOGIA FUNCȚIONALĂ A APARATULUI RENO – URINAR

1. DUREREA DE CAUZĂ RENO – URINARĂ

Durerea de cauză reno-urinară poate fi localizată:

- lombar:
  - → colica renală;
  - → durere necolicativă;
- pelviperineal;
- vezical (cistalgia);
- uretral.

A. DUREREA LOMBARĂ

A.1. COLICA NEFRETICĂ

Condiții de apariție: efort fizic, trepidații, cură hidrominerală.

Este o durere cu sediu lombar, de regulă unilaterală, de partea rinichiului sau ureterului afectat, paroxistică (atinge rapid intensitatea maximă), lancinantă și terebrantă; durerea are caracter continuu, cu exacerbări rău tolerate. Bolnavul caută o poziție antalgică pe care nu o găsește; este agitat, uneori ia poziția "în cocoș de pușcă".

Durerea iradiază anterior și descendent spre flanc, fosa iliacă corespunzătoare, organele genitale (funiculo-scrotal la bărbat, labiile mari la femeie) și fața internă a coapsei.

La durerea insuportabilă se adaugă simptomatologia urinară: oligurie, polakiurie (micțiuni frecvente), tenesme vezicale (senzație de micțiune fără eliminare de urină sau eliminarea unor cantități reduse). Urina eliminată este hipercromă, hematurică sau tulbure.

Alte semne și simptome de însoțire:

- apirexie (febra apare numai în suprainfecție – inflamație septică bazinetală);
- puls normal sau bradicardic;
- palparea regiunii lombare accentuează durerea;
- contractură musculară antalgică și hiperestezie abdominală;
- punctele costomuscular, costolombar, ureterale superior, mijlociu și inferior (tușeu vaginal la femeie) sunt dureroase la palpare;
- creșteri tensionale interesând mai ales tensiunea arterială diastolică;
- simptome reflexe din partea tubului digestiv (greață, vărsături).

Fiziopatologie: distensia bruscă a bazinetului și calicelor prin obstacol organic sau funcțional (spasm ureteral, mai ales al joncțiunii pielo-ureterale), ce antrenează dilatarea bruscă a bazinetului. La originea obstrucției și a spasmului asociat poate fi:

- litiaza urinară (de obicei calculi de dimensiuni mici, 2-5 mm în diametru, care blochează joncțiunea pielocaliceală sau ureterul);
- cheag de sânge sau depozit muco-purulent pe ureter;
- fragmente de parenchim (infarct renal, necroza tumorală renală sau bazinetală, necroza papilară) oprite la joncțiunea pieloureterală sau pe stricturi (la strâmtoarea superioară sau la abușarea ureterului în vezica urinară); necroza papilară renală se întâlnește în pielonefrita cronică, nefropatia analgezică, diabet zaharat, sarcină, siclemie;
- puroi gros (cazeum) eliminat din cavernele renale tuberculoase;
- leziuni ureterale pe meat (calcul, edem, tumoră la abușarea în vezica urinară);
- proces inflamator de vecinătate: apendicita (mai ales în cazul apendicelui retrocecal, situat în vecinătatea ureterului), anexita la femei și spermatocistita la bărbați.

Uneori există durere paradoxală: cauza este în rinichiul controlateral iar durerea colicativă apare pe rinichiul sănătos. Durerea poate apare și în afara distensiei bazinetale, dacă există spasm pe ureter.

Topografia durerii depinde de inervația segmentului respectiv, care pornește de la somatomerele $D_{10} - D_{12}$ și $L_1 - L_2$.

Ecografia și urografia intravenoasă (UIV), efectuate în colică, relevă următoarele aspecte:

- obstacol pe ureter: cuduri, spasme, litiază;
- absența secreției urinare de partea colicii la UIV (rinichi mut urografic: nu se obține faza parenchimatoasă a UIV prin spasm pe arteriolele preglomerulare) sau se evidențiază exclusiv faza parenchimatoasă (când există spasm pe sfincterele papilare și nu se evidențiază căile urinare).

A.2. DUREREA LOMBARĂ NECOLICATIVĂ

Este frecvent o durere bilaterală, surdă. Apare în: nefropatii acute şi cronice, ptoza renală bilaterală, tromboza venei renale, uneori în infarctul renal.

Diagnosticul diferenţial al durerii lombare colicative şi necolicative se face cu:

- dureri provocate de afecţiuni ale coloanei vertebrale: hernie de disc, spondilită, spondiloză, morb Pott, metastaze vertebrale din diverse neoplazii;
- dureri musculare (suferinţele musculaturii paravertebrale: lumbago acut şi cronic);
- afecţiuni diafragmatice (pleurezii diafragmatice);
- afecţiuni ale veziculei biliare, mai ales litiaza biliară, a cărei durere se proiectează în punctul costomuscular drept (durere iradiată) şi va trebui diferenţiată de durerea renală şi pielorenală;
- afecţiuni pancreatice, mai ales de corp şi coadă, iradiază spre unghiul costo – vertebral stâng;
- procese apendiculare, în cazul apendicelui ectopic;
- suferinţe genitale (catameniale, afecţiuni metroanexiale).

B. DUREREA PELVI-PERINEALĂ

Durerea pelvi-perineală este o durere localizată în planşeul micului bazin şi în regiunea rafeului anobulbar, cu iradiere în perineu de-a lungul uretrei şi pe feţele interne ale coapselor. La bărbaţi se asociază iradierea funiculo-scrotală. Are caracter continuu şi se accentuează în poziţie şezândă şi în cursul mersului. Se însoţeşte de tulburări de micţiune, cu modificarea aspectului macroscopic şi microscopic al urinii. Se evidenţiază şi prin palparea regiunii dureroase, cu palparea profundă a regiunii hipogastrice, la tuşeul rectal sau vaginal.

Etiologie: suferinţe ureterale terminale, ale vezicii urinare (mai ales de trigon vezical), ale prostatei, veziculelor seminale şi uretrei posterioare.

Diagnosticul diferenţial se realizează cu: afecţiunile uteroanexiale la femei, afecţiunile sacroiliace, nevralgia sacrată şi coccigiană (coccigodinie), durerea vezicală (cistalgie).

C. CISTALGIA

Cistalgia este o durere cu localizare în hipogastru şi iradiere în meatul urinar, este însoţită de tenesme vezicale (necesitatea imperioasă de a urina), fiind accentuată la sfârşitul micţiunii.

Cistalgia este permanentă în procese inflamatorii sau tumorale ale vezicii urinare (cistite acute, cronice interstiţiale, cistopatia endocrină).

Cauzele cistalgiei sunt:

- inflamații:
  - → nespecifice: cistita banală cu polakiurie, însoțită de emisiune de urini tulburi și identificarea florei banale la urocultură (E. Coli, Proteus, Enterococ);
  - → specifice, tuberculoase: există simptomatologie tipică, dar urinile, cu aspect limpede, rămân sterile la culturile pe medii obișnuite; însămânțarea urinii pe mediul Löwenstein – Jensen permite diagnosticul;
- litiaza vezicală: cistalgie și hematurie de efort cu hematurie terminală la proba celor 3 pahare
- procese neoplazice vezicale: hematurie capricioasă, variabilă, cu celule neoplazice în urină;
- cistopatia endocrină apare la femeia la menopauză și se manifestă prin cistalgie, urini clare, negative pentru flora banală și bacilul Koch (BK).

D. DUREREA URETRALĂ

Este o durere localizată la nivelul uretrei, cu caracter de arsură, accentuată de micțiune, însoțită de polakiurie, disurie și algurie. Secreția uretrală, eliminată și între micțiuni, are aspect purulent sau clar în funcție de natura bacteriană sau virală a uretritei.

2. TULBURĂRI DE DIUREZĂ

Volumul urinar normal variază între 1500 și 2000 ml/24 ore, fiind dependent de aportul de lichide, caracterul alimentației și temperatura mediului ambiant.

Poliuria se definește ca eliminarea unui volum urinar de peste 2000 de ml în 24 de ore.

Oliguria reprezintă eliminarea unui volum urinar mai mic de 500 – 750 ml/24 ore, iar anuria eliminarea unui volum urinar sub 250 ml/24 ore.

Pentru indivizii sănătoși volumul urinar minim necesar epurării substanțelor azotate este de 500 ml în 24 de ore.

Alte tulburări de diureză sunt opsiuria și nicturia.

A. POLIURIA

Poliuria poate fi tranzitorie sau permanentă, fiziologică sau patologică.

Poliuria tranzitorie și fiziologică apare în condițiile ingestiei crescute de lichide, expunerii la frig sau stress.

Poliuria tranzitorie și patologică poate apare în următoarele condiții:

- în convalescența unor boli infecțioase: liza pneumoniei, malaria după accesele febrile, hepatita virală epidemică și febra tifoidă la vindecare;
- insuficiența renală acută: poliurie care urmează fazei de reluare a diurezei;
- după icterele obstructive;
- post acces epileptic;
- la sfârșitul accesului de tahicardie paroxistică supraventriculară;
- la finalul crizei de astm bronșic;
- după tratament diuretic în sindroamele edematoase (cardiace, hepatice, renale).

Poliuria permanentă apare în mai multe situații.

În insuficiența renală cronică, în stadiul de compensare prin poliurie, poliuria este obligatorie, independentă de ingestia de lichide.

În cazul diabetului insipid există o poliurie independentă de ingestie (16-30 l diureză/24 ore), cu eliminarea de urini hipotone (densitate 1001-1011), prin deficit de hormon antidiuretic (ADH) datorită insuficienței hipotalamice sau de cauză renală (absența receptorilor pentru ADH de la nivelul tubului distal și colector).

În diabetul zaharat există o poliurie osmotică (3-6 l/24 ore), antrenată de eliminarea glucozei în urină (poliuria este proporțională cu eliminarea glucozei în urină) și densitatea urinară este normală sau crescută prin prezența glucozei în urină.

În dipsomanie și potomanie există o necesitate psihic determinată de a consuma lichide; supuși la cura de sete, pacienții își normalizează diureza.

Poliurie nemodificată de administrarea de ADH se întâlnește în: poliuriile hipotone ale unor tubulopatii, diabetul insipid de origine renală, diabetul zaharat, insuficiența renală cronică în faza de compensare prin poliurie.

B. OLIGURIA

Oliguria reprezintă eliminarea unei cantități de urină cu valori între 500 – 750 ml/24 ore.

Oliguria fiziologică:

- se datorează reducerii ingestiei de lichide sau climatului cald și uscat (transpirație/perspirație crescută);
- urina emisă are culoare închisă și densitate mare (1030).

Oliguria patologică are mai multe cauze:

- reflexă, în colica renală;
- obstrucții tubulare generate de pigmenturie:
  - → hemoglobinurie (distrugerea masivă de hematii intravascular);
  - → mioglobinurie consecutivă eliberării de mioglobină în politraumatisme, efort intens și prelungit;

- administrare de sulfamide în doze maxime, fără aport suficient de lichide;
- obstrucții ale căilor urinare: calculi, fibroză retroperitoneală, compresie pelvină;
- faza edematoasă a sindromului nefrotic;
- glomerulonefrita difuză acută și glomerulonefrita cronică;
- faza oligoanurică, de debut a insuficienței renale acute;
- oliguria fazei terminale a insuficienței renale cronice (uremie);
- alte situații patologice:
  - → deshidratări (vărsături, diaree): stenoza pilorică (vărsături repetate cu pierderea de H^+, Cl^-, K^+, conducând la alcaloza hipocloremică și hipokaliemică din sindromul Darrow), toxiinfecții alimentare;
  - → insuficiența cardiacă globală, insuficiența hepatică gravă;
  - → sindrom Schwartz – Bartter: cancer bronhopulmonar cu secreție de hormoni ADH – like de către celulele tumorale;
  - → hiperfoliculinism.

În oliguria de cauză renală, densitatea urinară este totdeauna scăzută (hipostenurie sau izostenurie).

În oliguria de cauză extrarenală, densitatea urinară este crescută.

C. ANURIA

Anuria reprezintă suprimarea completă a formării urinei (< 250 ml/24 ore). La sondajul vezical, la mai multe ore de la ultima micțiune, nu există urină. Caracterizează insuficiența renală acută (oligoanuria) și insuficiența renală cronică terminală. Este totdeauna patologică, dar poate fi prezentă și în insuficiența renală acută funcțională.

Cauzele insuficienței renale acute funcționale sunt:

- hipotensiunea arterială prin hipovolemie (deshidratări masive, vărsături, transpirații, diaree);
- insuficiența cardiacă acută prin șoc cardiogen ce determină hipotensiune arterială, hipoperfuzie renală și insuficiență renală acută;
- șocul toxicoseptic, anafilactic, șocul arșilor, șocul hemoclazic posttransfuzional.

Cauzele anuriei organice sunt nefropatiile tubulare acute, nefropatiile interstițiale, glomerulare și, mai rar, vasculare.

Anuria se diferențiază de retenția de urină prin sondaj vezical sau puncție suprapubiană a vezicii urinare.

D. NICTURIA

Nicturia reprezintă inversarea ritmului nictemeral normal de eliminare a urinii. Normal, ziua se elimină ¾ din volumul urinar total, restul de ¼ eliminându-se în cursul nopții. În cazul nicturiei, ritmul se egalizează (2/4 – 2/4) sau se inversează (¼ – ¾).

Nicturia este caracteristică pentru insuficiența cardiacă globală, insuficiența renală cronică, ciroza hepatică decompensată.

E. OPSIURIA

Opsiuria este o tulburare de diureză caracterizată prin producerea și eliminarea întârziată a urinii, în raport cu ingestia de lichide. În mod normal, după ingestia de lichid, întreaga cantitate se elimină prin urină în patru ore și peste jumătate în primele două ore. În opsiurie, eliminarea lichidului ingerat se realizează în 6-8 ore. Opsiuria caracterizează tulburările hormonale generate de hipersecreția de hormon antidiuretic, aldosteron sau estrogeni, sau inactivarea lor insuficientă (ciroza hepatică cu hipertensiune portală).

3. TULBURĂRI DE MICȚIUNE

Normal, micțiunea este un act realizat spontan, complet, fără durere, controlat de voință. Ritmul micțional normal este de 1 micțiune la 4-6 ore. Normal, numărul mediu este de 4-6 micțiuni/24 ore.

Tulburările de micțiune sunt reprezentate de: polakiurie, micțiunea rară, disuria, micțiunea dureroasă, retenția de urină, incontinența de urină, micțiunea imperioasă.

A. POLAKIURIA

Polakiuria este reprezentată de micțiunile frecvente (ritm, volum).

Polakiuria poate fi:

- tranzitorie: ingestia de lichide în cantitate abundentă, faza de eliminare a edemului, consecință a terapiei diuretice, expunerea la frig sau stress;
- permanentă: diabet zaharat, diabet insipid, insuficiența renală cronică în faza de compensare prin poliurie.

Polakiuria apare prin reducerea capacității funcționale a vezicii urinare consecutiv:

- inflamației uroteliului și a interstițiului vezical, ce determină scăderea capacității vezicii urinare (cistite);
- retracției din scleroze și tuberculoză vezicală;

- scăderea volumului intravezical prin tumori intraluminale, hipertrofia musculaturii vezicii urinare (vezica de luptă), calculi intravezicali, compresie prin formațiuni extravezicale voluminoase (uter gravid, tumori metroanexiale, chisturi de ovar, ascită voluminoasă);
- distensiei vezicale în retenția incompletă cronică de urină, cu evacuare incompletă: polakiuria bărbatului cu adenom de prostată, disectazia de col vezical;
- iritabilității crescute a căilor urinare, de cauză reflexă, extravezicală: litiază de bazinet, calice sau ureter, tuberculoză renală, inflamații prostatice sau de vezicule seminale, hemoroizi.

Etiologia polakiuriei este reprezentată de: pielonefrita acută și cronică, pielocistita acută, cistita, litiaza renoureterală, adenomul de prostată, litiaza vezicală sau uretrală, tabes, tumori benigne sau maligne vezicale.

Orarul polakiuriei în nictemer:

- polakiuria diurnă caracterizează litiaza vezicală, prolapsul uterin, tumorile pelvine;
- polakiuria nocturnă caracterizează tuberculoza renală, adenomul de prostată, disectazia de col vezical, stricturile uretrale, insuficiența cardiacă, hepatică, renală;
- polakiuria continuă se întâlnește în cistitele acute și cronice, neoplasmul de vezică urinară, obstacole subvezicale, insuficiența renală cronică în stadiul de compensare prin poliurie.

B. MICȚIUNEA RARĂ

Micțiunea rară este definită ca eliminarea urinii prin 1 – 2 micțiuni în 24 de ore.

Micțiunea rară este consecința creșterii capacității vezicii urinare de cauză:

- congenitală: megavezica congenitală;
- dobândită:
  - → megavezica dobândită din afecțiuni neurologice;
  - → diverticuloza vezicală.

C. DISURIA

Disuria este definită ca dificultate în micțiune, ce se manifestă prin efort în inițierea, desfășurarea și terminarea actului micțional. Se deosebește o disurie:

- inițială;
- terminală;
- totală.

Pentru ajutarea actului micțional, bolnavul trebuie să-și apese regiunea hipogastrică sau perineul, sau să-și aplece trunchiul în față. Disuria se însoțește de:

- modificarea jetului urinar ca grosime şi forţă: "semnul bombeului" (urina picură pe vârful pantofilor);
- întreruperi ale jetului urinar.

Cauzele disuriei:

- afecţiuni vezicale: tumori, calculi ce comprimă colul vezical;
- atonii vezicale;
- disectazie de col vezical;
- obstacole subvezicale: hipertrofia prostatei, litiaza uretrală, stricturile uretrale (posttraumatice, blenoragice).

D. MICŢIUNEA DUREROASĂ (ALGURIA)

Micţiune însoţită de senzaţia de durere şi usturime, ce poate să apară:

- premicţional: în suferinţele de col vezical;
- la începutul micţiunii: afecţiuni de col vezical şi de uretră posterioară;
- terminal: în cistite acute şi cronice;
- continuu: în uretrite;
- postmicţional: în inflamaţii ale structurilor perivezicale (pericistite).

Durerea iradiază din regiunea hipogastrică la nivelul:

- glandului: în afectarea vezicală;
- perineului: în afectarea uretrei posterioare.

E. RETENŢIA DE URINĂ

Retenţia de urină reprezintă imposibilitatea vezicii urinare de a-şi goli conţinutul. Retenţia poate fi:

- completă şi acută;
- incompletă – cronică.

Cauzele retenţiei de urină:

- urinare:
  - → afecţiuni uretrale: stricturi, polipi, calculi, neoplazii, corpi străini (eventual introduşi intenţionat);
  - → afecţiuni vezicale: hipertrofie de col vezical, obstrucţia colului vezical (calculi, tumori), inflamaţii acute şi cronice ale vezicii urinare, paralizia musculaturii (vezica neurologică);
  - → afecţiuni prostatice: adenom de prostată, abces prostatic, inflamaţie acută a prostatei (prostatită);
- extraurinare:
  - → sarcină, tumori uterine (benigne, maligne), pelviperitonite, apendicite;

- → intervenții chirurgicale pe abdomen sau organe pelvine;
- → în cadrul unor afecțiuni acute (febră tifoidă, septicemii, pneumonii, meningită);
- → hemoragii cerebrale, meningiene, tabes, leziuni medulare;
- → traumatisme, hematom retroperitoneal, perineal.

Retenția acută de urină

Instalată brusc, fără antecedente personale de afecțiuni urinare, sau la bolnavi cu retenție cronică (de exemplu prin hipertrofie prostatică), reprezintă imposibilitatea golirii vezicii urinare prin micțiune.

Subiectiv, bolnavul prezintă senzație de micțiune imperioasă dar imposibilă, însoțită de durere (tensiune subombilicală și hipogastrică), agitație, anxietate.

Obiectiv:

- la inspecția abdomenului, se constată deformarea regiunii hipogastrice, cu bombarea ei (uneori până la ombilic);
- la palpare, vezica destinsă de urină apare ca o tumoră elastică suprapubiană;
- la percuție, matitate subombilicală, centrală, cu topografie ce nu se schimbă cu poziția bolnavului, cu flancuri sonore, indiferent de poziție;
- la sondajul vezical sau puncția suprapubiană se extrag 600 – 2000 ml urină.

Micțiunile se pot relua spontan sau după un interval de câteva ore. Urina trebuie obligatoriu evacuată, altfel se poate ajunge la efracția peretelui vezical în peritoneu (peritonită) sau în spațiul Retzius (infiltrare cu urină în spațiul retroperitoneal).

Retenția cronică incompletă de urină

În retenția cronică de urină, evacuarea vezicii urinare este incompletă, rezultând prezența reziduului vezical la sfârșitul micțiunii. Retenția incompletă de urină se poate realiza în condițiile unei vezici urinare de volum normal sau crescut.

Subiectiv, bolnavul prezintă: disurie, polakiurie, stare febrilă sau subfebrilă prin infecția urinară și absența senzației de ușurare la sfârșitul micțiunii (act micțional incomplet).

În retenția cronică cu vezică urinară de volum normal nu se poate sesiza clinic volumul vezicii urinare (nici la palparea abdomenului, nici combinat cu tușeul rectal). La sfârșitul micțiunii, la sondajul vezical, se extrag 40 – 50 ml urină, neevacuată în cursul micțiunii.

În retenția de urină cu vezica urinară de volum crescut se evidențiază un volum postmicțional prin palpare, palpare combinată cu tușeu rectal/vaginal, sau sondaj vezical postmicțional. O metodă utilizată curent este aprecierea volumului rezidual vezical prin ecografie abdominală.

F. INCONTINENȚA DE URINĂ

Definiție: pierderea controlului voluntar al reținerii vezicale a urinii și a evacuării periodice a acesteia.

Forme ale incontinenței de urină:

- incontinența urinară adevărată: vezica își pierde funcția de rezervor de urină (incontinența cu vezică urinară goală); apare secundar unor afecțiuni neurologice ce interesează mai ales segmentele $S_3 - S_5$ (sindrom de con medular sau de coadă de cal), în tulburări psihice, psihonevroză, disectazie de col produsă de un calcul inclavat la acest nivel;
- incontinența urinară falsă se asociază cu retenția cronică de urină, situație în care se realizează micțiuni prin prea plin (se evidențiază globul vezical prin inspecție, palpare, percuție, examen ecografic);
- incontinența urinară intermitentă constă în emisia unui jet de urină, în cantitate relativ mare, noaptea sau în ortostatism, în timpul unui efort fizic, emisie ce nu poate fi controlată voluntar; există în enurezisul copiilor și se asociază cu:
  - → spina bifidă (dehiscența arcului posterior al vertebrelor lombare);
  - → malformații de uretră și penis (hipospadias sau epispadias – orificiu suplimentar sau deschiderea uretrei pe fața inferioară, respectiv superioară a penisului);
  - → maturare incompletă a sistemului sfincterian, frecventă până la 2 ani.

G. MICȚIUNEA IMPERIOASĂ

Micțiunea imperioasă reprezintă necesitatea stringentă de evacuare a vezicii urinare, ce poate începe în momentul apariției senzației de micțiune. Adeseori micțiunea imperioasă poate fi însoțită de tenesme vezicale și apare în cistite, cervicite, malformații neurologice ce produc iritabilitate vezicală, mai ales a zonei trigonale, litiaza vezicală, tabes, mielite.

4. EDEMUL RENAL

În funcție de mecanismul patogenic diferit, se disting trei tipuri de edem renal.

Edemul nefrotic este caracteristic sindroamelor nefrotice. Patogenic, factorul important este reprezentat de scăderea presiunii oncotice prin scăderea titrului albuminei și a proteinelor plasmatice, datorită pierderii lor excesive prin filtrul glomerular alterat, situație ce antrenează instalarea hiperaldosteronismului secundar, cu retenție hidrosalină. Retenția hidrosalină este proporțională cu severitatea hipoproteinemiei și hiposerinemiei și activarea sistemului renină – angio-

tensină – aldosteron şi a hormonului antidiuretic. Pierderea de lichid se face în favoarea interstiţiului, cu apariţia şi a unei reabsorbţii crescute a sodiului la nivelul nefronului distal, predominentă la nivelul nefronilor situaţi juxtamedular.

Edemul nefritic, caracteristic glomerulonefritei difuze acute, este produs prin capilaropatia generalizată, caracteristică afecţiunii, prin suferinţa ischemică renală şi este condiţionat de retenţia hidrosalină produsă prin scăderea filtratului glomerular, cu hiperreninemie şi hiperaldosteronism secundar.

În patogenia edemului din sindromul vasculo-renal gravidic (nefropatia gravidică) intervin excesul de foliculină şi hormonii placentari.

Caracteristicile edemului renal: alb, pufos, moale, întinde pielea, localizat la faţă (mai ales la copii), se generalizează în scurt timp (anasarcă). Edemul nefrotic este mai intens exprimat decât cel nefritic. După vârsta de 40 de ani, edemul renal este localizat predominent retromaleolar, gambier şi mai rar la faţă şi pleoape.

5. HEMATURIA

DATE GENERALE

Hematuria reprezintă eliminarea de sânge sau eritrocite în urină provenind din aparatul renourinar, cu excepţia uretrei anterioare.

Hematuria este definită cantitativ ca eliminarea de eritrocite în urină, peste pragul considerat fiziologic: 1000 eritrocite/ml/minut la testul Addis. În funcţie de severitatea eliminării de hematii, se distinge o hematurie microscopică, ce nu modifică culoarea urinii şi o hematurie macroscopică, în care urina are diverse nuanţe de roşu sau maroniu închis.

Hematuria microscopică

La persoanele sănătoase, examenul cu obiectivul 40X a unei picături de urină (obţinută din infranatantul de 0,5 ml, după centrifugarea a 10 ml urină într-o eprubetă conică, timp de 5 minute la 2000 turaţii/minut) constată 1-2 hematii pe câmp. Această cifră corespunde unei pierderi normale de hematii în urină, inferioară cifrei de 2 milioane/24 ore. Pentru screening se utilizează bandelete test ce au ca principiu reacţia enzimatică de peroxidare în prezenţa hemoglobinei. Metoda este foarte sensibilă, fiind capabilă să detecteze prezenţa hematuriei la eliminarea a peste 5 hematii/mm^3.

Reacţiile fals pozitive pot fi date de mioglobinurie, hemoglobinurie, ca şi de substanţele oxidante eliminate urinar sau peroxidazele microbiene, în situaţia infecţiilor urinare.

Hematuria macroscopică

Pierderea a peste 5 milioane de hematii/ml sau 500/mm^3, echivalentă cu 2 picături de sânge venos la 10 ml de urină, reprezintă condiţia pentru apariţia hematuriei macroscopice.

În afecțiunile extraglomerulare, hematuria determină colorarea urinii în nuanțe de roșu, în funcție de intensitatea ei.

În hematuria de origine glomerulară urina are coloraţie roşie brună (aspect de „Coca Cola" sau de „bulion murdar"), indicând un tranzit prelungit al hematiilor prin nefron, care le modifică aspectul (acantocite – hematii decolorate, cu margine zimțată). Patognomonic, în hematuria de origine glomerulară apar cilindri eritrocitari. Urokinaza şi activatorul tisular al plasminogenului, prezente în nefron, împiedică formarea cheagurilor. Hematuria de origine urotelială se prezintă cu cheaguri şi cea de origine vezicală în amestec cu flocoane de mucus.

Hematuria trebuie deosebită de alte situații ca:

1. Urini hipercrome ce nu conțin hematii:
   - pigmenți de origine alimentară: sfeclă, mure, varză roşie, paprika;
   - eliminarea unor medicamente: rifampicină, urovalidin, metronidazol, fenazopiridină;
   - pigmenturia fiziologică:
     → mioglobinuria (în sindromul „de strivire" şi în infarctele miocardice întinse);
     → hemoglobinuria:
       - hemoglobinuria paroxistică nocturnă (prezentă doar în urina colectată în cursul nopții);
       - hemoglobinuria de marş (apare consecutiv efortului de mers pe distanțe mari, datorită eritroclaziei în capilarele plantare);
       - hemoglobinuria paroxistică à frigore (după expunerea la frig);
   - după şoc hemoclazic (prin incompatibilitate transfuzională);
   - oligurie: urocromi în concentrație crescută;
   - bilirubinurie (în afecțiunile hepatice cu icter parenchimatos sau mecanic urina are o coloraţie maroniu – închis, ca berea neagră);
   - urați: culoare brun – roşcată;
   - porfiria acută: urina examinată la ½ - 1 oră de la emisie capătă o culoare brun – roşcată;
2. Urini hipercrome ce conțin hematii:
   - consecutiv sondajului uretro-vezical;
   - uretroragie (pierderea de sânge prin uretră, independent de actul micțional);
   - contaminarea cu sânge menstrual sau provenit din metroragii.

Cauzele hematuriei:

1. afecțiuni renale:
   - cauză glomerulară (hematuria de origine glomerulară prezintă mai mult de 80% hematii dismorfice, cu volumul eritrocitar mediu sub 60 μ^3):

→ glomerulonefrite acute postinfecţioase: hematurie macroscopică frecventă (glomerulonefrita difuză acută – urina ca bulionul, roşcată) sau microscopică;
→ glomerulonefrite cu depozite mezangiale de Ig A (maladia Berger);
→ glomerulonefrite cronice (membranoproliferative şi cu proliferare extracapilară);
→ sindromul Alport (glomerulonefrită hematurică congenitală însoţită de surditate bilaterală pentru tonurile înalte şi tulburări oculare);

- cauză renală extraglomerulară:
  → tumori renale: hematurie spontană, indoloră, capricioasă, frecvent izolată, recidivantă;
  → infarctul renal;
  → necroza papilară;
  → rinichiul polichistic (forma infantilă şi adultă);
  → malformaţiile vasculare renale;
  → traumatismele renale;
  → tuberculoza renală realizează o hematurie spontană cu piurie, uroculturi negative pentru flora banală gram pozitivă şi negativă, dar pozitive pentru bacilul Koch (culturi pe mediul Löwenstein – Jensen);
  → litiaza renală: hematurie dependentă de efort, frecvent în context de colică renală, cu caracter recidivant;
  → pielonefrita acută: hematuria este redusă cantitativ în raport cu leucocituria, care predomină;

2. afecţiuni pielo-ureterale: litiaze, urotelioame;
3. vezica urinară: tumori papilare ale vezicii urinare, cistita tuberculoasă sau cu germeni banali şi cea parazitară (bilharzioza), litiaza vezicală, corpii străini, endometrioza, varice vezicale;
4. cauze uretroprostatice: adenom de prostată, neoplasm de prostată, simptomatică în prostatite acute;
5. cauze generale, extrarenale:
   - sindroame hemoragipare (hematurii în leucoze, trombocitopenii, coagulare intravasculară diseminată);
   - boli infecţioase (leptospiroza, scarlatina, endocardita bacteriană);
   - tratamente cu anticoagulante, penicilamină, săruri de aur, amfetamine, antiinflamatoare nesteroidiene, contraceptive orale, ciclofosfamidă.

Hematuria izolată, de cauză neidentificată, necesită explorare arteriografică, computer-tomografică cu substanţă de contrast sau prin rezonanţă magnetică.

Repere pentru diagnosticul etiologic al hematuriei:

1. condiţii de apariţie:

- spontană: tumorală;
- la efort: litiază;
- posttraumatic;
- în boli infecţioase: scarlatină, leptospiroză;
- trombofilie: tromboza venei renale;
- infarct renal (aterosclerozã sistemică, fibrilaţia auriculară).

2. simptome de însoţire:
   - frisoane, febră: pielonefrite, glomerulonefrite;
   - dureri colicative: litiază, necroze papilare, infarct renal, tuberculoză renală;
   - dureri necolicative: glomerulonefrite, pielonefrite;
   - dureri articulare şi erupţie purpurică papuloasă pruriginoasă: sindrom Henoch Schönlein;
   - hemoptizie: sindrom Goodpasture;
   - cistalgie, tenesme: cistită hemoragică, tumori vezicale;
   - retenţie urinară cronică: adenom de prostată.

Valoare orientativă pentru originea hematuriei are proba celor trei pahare: în cursul micţiunii urina este colectată succesiv în trei pahare conice. Hematuria poate fi predominantă în primul vas, în ultimul sau uniformă în toate trei.

Semnificaţie diagnostică:

- hematurie iniţială: uretro-prostatică, uretrală;
- hematurie totală: parenchimatoasă renală, bazinet;
- hematurie terminală: vezicală.

O hematurie intensă, chiar cu origine vezicală, este totală (de exemplu în cazul unui papilom vezical ulcerat).

6. PIURIA

Leucocituria patologică: la Addis leucocite peste 2000/mm^3/min, la examenul microscopic 4-5 elemente/câmp sau mai mult de 10 leucocite/mm^3.

Leucocituria poate fi microscopică sau macroscopică (peste 100.000 leucocite/mm^3/min). Piuria este reprezentată de leucocituria macroscopică (există sediment urinar dat de excesul de leucocite eliminat).

Informaţii furnizate de examenul urinei:

- aspect tulbure, rare filamente drepte sau încurbate care plutesc: uretrita;
- piurie sub formă de depozit purulent bazal şi flocoane (nouri): cistita, infecţii urinare joase;
- purulentă în totalitate: pionefrozã, abcese de vecinătate deschise în căile urinare – bazinet, vezică urinară (pelviperitonită, abces pelvin);

- retenția de urină infectată din adenomul de prostată: urina intens tulbure, murdară, cu miros amoniacal – urina de stază.

Corelații diagnostice:

- piurie + tulburări de micțiune (fără febră, frisoane): cistita acută;
- piurie + albuminurie + hematurie + pH acid + uroculturi negative pentru germeni banali: tuberculoză renală;
- piurie + reacție urinară alcalină + uroculturi pozitive: infecții urinare banale (cistite banale);
- piurie masivă, spontană, fără tulburări urinare: deschiderea unor colecții purulente la nivelul căilor urinare;
- leucociturie + proteinurie permanentă în cantitate redusă: nefropatie interstițială.

Diagnostic diferențial:

- urina tulbure datorită uraților, fosfaților, carbonaților se clarifică la simpla încălzire sau prin adaos de acizi;
- urina cu aspect lăptos din chilurie (limfă în urină): se întâlnește în sindroame nefrotice, metastaze renale, filarioză renală;
- puroi de origine uretrală: uretrita gonococică;
- puroi de contaminare din vagin: vaginite microbiene sau parazitare (este obligatorie toaleta locală anterioară recoltării urinei).

Diagnostic etiologic

Se realizează prin examen bacteriologic: diferențiază piuria microbiană de cea cu flora microbiană banală sau cu bacilul Koch. Germenii frecvent izolați sunt: stafilococul auriu, colibacil, enterococ, proteus. Se ia în discuție și retenția urinară provocată de litiaza pielică, caliceală, ureterală, stenoze de origine canceroasă.

7. PROTEINURIA

Urina primitivă, rezultată din ultrafiltrarea plasmei prin bariera glomerulară (constituită din lamina fenestrata a celulelor endoteliale, membrana bazală glomerulară și spațiile de filtrare ale podocitelor), conține 2-3 g/L proteine, din care 99% sunt resorbite în tubul proximal prin endocitoză.

Proteinuria fiziologică variază în funcție de vârstă de la 300 mg/m^2/24 ore la sugar, la 180 mg/m^2/24 ore la adolescent și sub 150 mg/24 ore la adult. Proteinuria fiziologică are caracter neselectiv, fiind constituită în proporție de 60% din proteine filtrate glomerular (proteinurie glomerulară) și 40% din proteine secretate de epiteliul tubular (proteinurie tubulară).

Proteinele cu diametrul superior la 42 nm și greutate moleculară (GM) > 70 kda, structură terțiară și încărcare negativă nu trec filtrul renal. Proteinele cu GM < 20 kda trec filtrul glomerular. Albumina, care are o GM de 65 kda și este în-

cărcată negativ, nu trece în mod normal bariera glomerulară. Pentru aceeaşi talie şi greutate moleculară bariera va reţine proteinele anionice şi lasă să treacă proteinele cationice şi neutre.

Etiopatogenic, proteinuria recunoaşte 4 cauze:

1. Creşterea cantităţii de proteine filtrate prin:
   - modificări ale debitului sanguin renal:
     - → creşteri: efort, febră;
     - → diminuare: insuficienţă cardiacă congestivă, pericardită exsudativă, pericardită cronică constrictivă;
   - hipotermie;
   - convulsii;
   - creşterea proteinemiei: gamapatii monoclonale benigne şi maligne (mielom multiplu, macroglobulinemia Waldenström, boala lanţurilor grele);
2. Alterarea barierei glomerulare prin mărirea porilor sau modificarea repartiţiei sarcinilor anionice ale proteoglicanilor: glomerulonefrite, sindrom nefrotic;
3. Scăderea reabsorbţiei proteinelor filtrate ca urmare a anomaliilor receptorilor pentru proteine de la nivelul celulelor tubulare proximale sau distale;
4. Secreţia proteinelor de către celulele căilor urinare ca urmare a infecţiei sau inflamaţiei acestora.

În raport cu originea proteinuriei, se disting:

- proteinuria glomerulară în componenţa căreia intră albumina, imunoglobulina G, transferina;
- proteinuria tubulară conţine α_1-microglobulină, β_2-microglobulină, proteina fixatoare de retinol (retinol binding protein). Proteinuria tubulară conţine sub 60% albumină.

Proteinuria glomerulară poate fi:

a) selectivă, când conţine aproape în exclusivitate albumină sau transferină;
b) neselectivă, când în compoziţie predomină proteine cu GM mare ca imunoglobuline G, traseul electroforetic al proteinuriei fiind asemănător cu al proteinelor plasmatice.

Indicele de selectivitate cel mai utilizat, denumit indice Cameron, este raportul dintre clearance-ul imunoglobulinelor G şi clearance-ul transferinei.

Dozarea selectivă a proteinelor urinare, ce indică atingerea glomerulară sau tubulară, se realizează prin metoda imunonefelometrică. Analiza calitativă utilizează electroforeza proteinelor urinare pe gel de poliacrilamid.

Evidenţierea în urină a lanţurilor κ şi λ, a proteinei Bence Jones (precipită la 40-50° şi se redizolvă la 90° este utilă în diagnosticul gamapatiilor monoclonale, mielomului multiplu, amiloidozei şi macroglobulinemiei Waldenström, sau al proteinuriei tubulare de cauză neprecizată).

Tabelul de mai jos reflectă caracteristicile diferitelor tipuri de proteinurie:

Proteinuria	Proteinuria glomerulară	Proteinuria tubulară	Proteinuria mixtă
Excreţia în 24 h	> 500 mg	< 500 mg	> 500 mg
Microalbuminuria/24 h	> 300 mg	< 30 mg	> 300 mg
α_1-microglobulina/24 h	< 15 mg/24 h	> 15 mg/24 h	> 15 mg/24 h
Imunoglobulina G/24 h	< 10 mg/24 h	< 10 mg/24 h	< 10 mg/24 h

Proteinuria fiziologică, sub 150 mg/24 ore, însumează microalbuminurie sub 30 mg/24 ore, α_1-microglobulină sub 15 mg/24 ore şi imunoglobuline G sub 10 mg/24 ore.

Proteinuria ortostatică (< 1,5 g/24 ore). Proteinuria apare la tinerii longilini, după ortostatism prelungit, fiind absentă în urinile recoltate la tineri după odihnă şi poziţie clinostatică; sedimentul urinar este normal.

Proteinuria permanentă izolată. Se disting:

- proteinuria tubulară izolată, cu caracter adeseori familial, predominant masculin, cu prognostic bun;
- proteinuria glomerulară izolată, selectivă sau neselectivă, sau mixtă, glomerulo-tubulară, în cantitate ≤ 1g/zi, trebuie urmărită evolutiv şi investigaţiile completate cu biopsia renală, pentru a elucida substratul morfopatologic (microscopie optică normală, hialinoză segmentară şi focală, depozite mezangiale de Ig A şi glomerulonefrită extramembranoasă).

Proteinuria, definită ca excreţia ≥ 150 mg/24 ore la adult 100 mg/24 ore la copiii sub 10 ani, sau peste 140 mg/m^2/24 ore la copilul de peste 10 ani, devine semnificativă la valori ≥ 300 mg/24 ore.

Afectarea parenchimului este sigură la valori ≥ 1000 mg/24 ore, pentru excreţia ≥ 2000 mg/24 ore fiind sigură originea glomerulară. Sindromul nefrotic se caracterizează printr-o proteinurie ≥ 3500 mg/24 ore.

Detectarea cu ajutorul bandeletelor este sensibilă începând cu valori de 300 mg/dl (1g/L = +, 3 g/L = ++, 10 g/L = ++++). Poate fi fals negativă pentru proteinuria cu greutate moleculară redusă sau nonalbuminurie. Pentru dozare precisă se foloseşte metoda cu acid sulfosalicilic, care este sensibilă începând cu 50 mg/L.

Etiologia proteinuriei:

a) pentru valori < 1 g/24 ore:
   - proteinuria minimă, idiopatică (anamneza şi examenul fizic normal, sediment urinar fără hematii);
   - nefroangioscleroza;

- nefropatia interstițială cronică (nefropatia analgezică, hipercalcemică, hipokaliemică, prin acid uric, oxalați, mercur, plumb și cadmiu, cisplatin);
- boala chistică a medularei renale;
- rinichiul polichistic;
- sindromul Kimmelstiel Wilson;

b) proteinurie ≤ 2g/24 h:
- glomerulonefrită cronică;
- necroza tubulară acută;
- insuficiența cardiacă congestivă (rinichi de stază);
- nefropatia lupică;
- nefropatia endocarditei bacteriene subacute;

c) proteinurie > 2g/24 ore, însoțită de sediment nefritic (hematurie, cilindri hematici):
- glomerulonefrite acute și cronice;
- nefropatia lupică;
- nefropatia din endocardita bacteriană subacută;
- nefrite ereditare;
- nefropatia cu Ig A;

d) proteinurie > 2g/24 ore, fără sediment nefritic:
- nefropatia din lues, malarie, hepatită cu virus B;
- preeclampsia;
- nefropatia diabetică;
- nefropatia lupică;
- crioglobulinemie;
- amiloidoză;
- antibiotice aminoglicozide, ciclosporină;
- afecțiuni glomerulare primare:
  - → glomerulonefrită cu modificări minime;
  - → glomeruloscleroze focale și segmentare;
  - → glomerulonefrită membranoasă;
  - → glomerulonefrită membranoproliferativă.

e) proteinuria ≥ 3,5 g/24 ore:
- sindroame nefrotice primitive și secundare ce apar în glomerulopatii primitive sau determinate de boli multisistemice (lupus eritematos diseminat, amiloidoza primitivă și secundară, glomeruloscleroza diabetică, crioglobulinemii, mielomul multiplu, polimiozită, sclerodermie, granulomatoză Wegener).

Proteina Bence Jones

Precipită cu acid sulfosalicilic, soluție 5%, sau la 40-60° C; la fierbere acest precipitat dispare.

Proteina Bence Jones este prezentă în:

- mielomul multiplu;
- macroglobulinemia Waldenström;
- crioglobulinemie;
- amiloidoză primitivă;
- gamapatia monoclonală benignă;
- sindromul Fanconi.

Toate aceste afecțiuni determină proteinurie predominant globulinică.

Proteinuria postrenală

Este < 1 g/24 h și include Ig M, fiind determinată de urotelioamele bazinetale și vezicale.

Bolile renale în care proteinuria poate lipsi:

- litiaza;
- tumorile renale;
- anomaliile urogenitale;
- rinichiul polichistic;
- stenoza de arteră renală;
- nefropatia hipokaliemică;
- nefropatia hipercalcemică.

8. CHILURIA

Eliminarea de limfă în urină apare consecutiv afectării sau obstrucției sistemului limfatic abdominal sau toracic.

Cauze:

- traumatisme abdominale sau toracice;
- filarioza;
- tumori abdominale;
- adenopatii interesând ganglionii intraabdominali;
- metastaze renale.

Limfa ajunge în căile urinare datorită unei comunicări anormale între un vas limfatic și calea urinară, care poate fi rareori dovedită prin ureteropielografie. Urina are aspectul tulbure, lactescent, în special după mese. Adaosul de eter limpezește urina. În urină se evidențiază prezența grăsimilor, albuminei și fibrinei.

9. PNEUMATURIA

În cursul micțiunii se elimină urină în amestec cu gaze, producând zgomote asemănătoare cu cele produse de evacuarea unui sifon.

Pneumaturia apare consecutiv producerii unei fistule vezico-intestinale sau recto-uretrale (cauzele fiind cancerul sigmoidian sau rectal, diverticulii sigmoidieni sau vezicali, cancerul vezical, boala Crohn) sau în pericistita cu anaerobi fistulizată în vezică, cistitele diabeticilor glicozurici (gazul formându-se în vezică prin fermentarea glucozei de către flora microbiană). În prezența fistulelor entero sau colo-vezicale, pneumaturia se însoțește de fecalurie.

10. PIGMENTURIA

Pigmenturia reprezintă eliminarea urinară a pigmenților exogeni sau endogeni:

- pigmenți endogeni:
  - → coloratie roz-portocalie a urinei prin creșterea cantității de urobilinogen (hiperproducție de urobilinogen în icterul hemolitic);
  - → uroporfirina și coproporfirina I și III: culoare roșie-bordo a urinei după expunerea la lumină (în porfirie, neoplasme, hemopatii maligne, infarctul miocardic acut, anemia Biermer, intoxicația cu plumb);
  - → pigmenții biliari colorează urina de la galben-verzui la brun închis (colaluria);
  - → bilirubina dă o culoare roșie brună prin oxidarea ei în biliverdină; identificarea bilirubinei în urină se poate face cu soluție de albastru de metilen 2%o care determină apariția unui inel de coloratie verde deschis la limita de separație sau cu soluție iodată prin apariția unui inel verde;
  - → sărurile biliare prezente în urină sunt alcătuite din acizi biliari conjugați cu glicocol, taurină, săruri de sodiu și potasiu; sărurile biliare scad tensiunea superficială și, de aceea, pot fi identificate cu ajutorul reacției Hay (se adaugă floare de sulf care va cădea la baza recipientului) sau cu reactivul Petenkoffer (adausul de zaharoză și acid sulfuric în prezența sărurilor biliare colorează urina în violet intens);
  - → în prezența hemoglobinuriei urina este de culoare roșie și limpede (apare în hemoliza intravasculară: anemii hemolitice, hemoglobinuria de marș, hemoglobinuria paroxistică nocturnă, hemoglobinuria à frigore);

- → mioglobinuria (după distrugeri musculare în sindromul de strivire) conferă urinii o culoare roşie şi limpede şi se poate identifica spectrofotometric şi chimic;
- → culoare roşu-brun în alcaptonurie (prin prezenţa acidului homogentizinic, datorită absenţei oxigenazei specifice acidului homogentizinic, produs metabolic al aminoacizilor aromatici fenilalanina şi tirozina);
- → urina este colorată în cafeniu sau brun-închis în melanurie (prezenţa melaninei în urină în melanosarcom); identificarea se face cu $FeCl_3$ în mediu acid;

- pigmenţi exogeni:
  - → piramidonul (nucleu pirazolonic): urina roşie corai;
  - → nitrofurantoinul (nucleu fenantrenic): culoare portocalie sau reacţii fals pozitive pentru urobilinogen cu reactivul Ehrlich;
  - → tetraciclina: culoare portocalie a urinei;
  - → albastru de metilen: culoare verzuie.

EXAMENUL OBIECTIV AL BOLNAVULUI RENAL

EXAMENUL GENERAL

Atitudinea pacientului poate fi în "cocoş de puşcă", în cazul colicii renale, sau pot fi prezente convulsii în insuficienţa renală acută cu edem cerebral.

Modificări ale faciesului şi ale tegumentelor:

- paloare cu tentă pământie în insuficienţa renală cronică (combinaţie între paloarea dată de anemia explicată prin insuficienţa secreţiei de eritropoietină şi pigmentaţia maronie datorată hemolizei cronice şi deficitului în eliminarea urocromilor);
- facies pletoric în cazul bolilor renale însoţite de poliglobulie (tumori secretante de eritropoietină);
- leziuni de grataj datorate pruritului cronic în insuficienţa renală cronică;
- sindrom hemoragipar cutaneo-mucos în insuficienţa renală acută şi cronică;
- depuneri albicioase de cristale de uree în insuficienţa renală cronică;
- uremide, leziuni maculo-eritmatoase şi maculo-papuloase, cu aspect rujeoliform, datorită iritaţiei produse de eliminarea cutanată a ureei, în insuficienţa renală cronică.

Alte elemente furnizate de inspecţia generală a bolnavului:

- prezenţa vărsăturilor, a sughiţului şi mirosului amoniacal al respiraţiei;

- tulburări neurologice variabile, de la somnolență și torpoare, până la convulsii și comă;
- edemul renal.

EXAMENUL OBIECTIV AL REGIUNII LOMBARE, AL ABDOMENULUI ȘI AL ORGANELOR GENITALE

Inspecția:

- în flegmonul perinefretic se observă deformarea regiunii lombare, tegumentele supraiacente prezentând un desen venos accentuat, roșeață și porii tegumentari evidenți, cu aspect de „coajă de portocală";
- bombare uni sau bilaterală a abdomenului în tumorile benigne și maligne, chisturi izolate, rinichi polichistic;
- glob vezical, generat de retenția de urină, la inspecția hipogastrului;
- examenul meatului urinar:
  - → hipospadias sau epispadias descoperit după naștere;
  - → fimoză: strâmtorarea orificiului prepuțial, congenitală sau dobândită;
  - → parafimoză: strâmtorarea glandului printr-o inflamație la nivelul prepuțului;
  - → diverse leziuni și secreții patologice la nivelul meatului urinar;
- evidențierea de fistule sau abcese la inspecția perineului;
- prezența varicocelului (varicele venelor cordonului spermatic); apariția varicocelului de partea dreaptă poate fi simptomatică pentru o tumoră renală dreaptă.

Palparea

Palparea rinichilor

În mod normal, rinichiul nu se palpează. La persoanele slabe de sex feminin se palpează uneori polul inferior al rinichiului drept în ortostatism. Palparea se execută obligatoriu în decubit dorsal și lateral și în ortostatism, în inspir profund. Există trei metode clasice de palpare: două bimanuale (Guyon și Israel) și una monomanuală (Glenard).

Metoda Guyon (prin balotaj): bolnavul se află în decubit dorsal, cu coapsele flectate pe bazin și depărtate; mâna examinatorului, plasată în regiunea lombară, caută să apropie cât mai mult rinichiul de mâna plasată anterior pe peretele abominal (mâna care palpează). Balotarea și decelarea contactului lombar sunt două semne indispensabile pentru a dovedi apartenența renală a formațiunii palpate.

Metoda Israel: se folosește aceeași tehnică, bolnavul fiind în decubit controlateral rinichiului examinat.

Metoda Glenard (monomanuală): bolnavul va fi aşezat în decubit dorsal, cu coapsele flectate pe bazin; policele examinatorului se află pe peretele abdominal, sub falsele coaste, ultimele patru degete ale mâinii fiind plasate în regiunea lombară. Mâna rămasă se aşază pe abdomen (în apropiere de ombilic) pentru a împiedica deplasarea rinichiului spre linia mediană.

În mod normal, rinichiul are o consistenţă elastică (renitentă), suprafaţă netedă şi regulată, mobilitate redusă şi este insensibil.

Aspecte palpatorii patologice:

- rinichi mărit de volum: se decelează o masă palpabilă care coboară în inspirul profund şi are contact lombar (mâna poziţionată posterior percepe formaţiunea renală şi impulsurile imprimate ei de mâna poziţionată anterior); la percuţie formaţiunea palpabilă poate da matitate, dar poate apare şi sonoritate în cazul suprapunerii colonului;
- rinichi palpabil în ptoza renală, ectopia renală (în ptoza renală rinichiul poate coborâ până în fosa iliacă, dar este flotant şi poate fi readus în loja renală).

Hipertrofia renală bilaterală se întâlneşte în următoarele afecţiuni:

- boala polichistică renală (suprafaţă renală boselată, consistenţă crescută, uşor de palpat);
- hidronefroza bilaterală (consecinţă a litiazei, stenozei inflamatorii sau congenitale a joncţiunii pielo-ureterale);
- pionefroza bilaterală: dilataţia cu conţinut purulent a aparatului pielocaliceal, rezultată din infectarea unei hidronefroze;
- reacţia inflamatorie perirenală (perinefrita sclerolipomatoasă): rinichi mare, neregulat, boselat, consistenţă fermă, cu modificarea tegumentelor supraiacente.

Hipertrofia renală unilaterală se întâlneşte în:

- neoplasmul renal (rinichi mare, dur, margini neregulate, limite nete); chistul solitar al rinichiului (chist polar, localizat la un pol, fără deformarea restului organului);
- hipertrofia compensatorie (rinichi mare, neted, mobil, nedureros): rinichiul unic congenital sau chirurgical;
- flegmonul perinefretic (durere lombară, împăstare locală, modificări ale tegumentelor supraiacente).

Prin palpare se pot depista mai multe puncte dureroase:

- punctele posterioare:
  - → costovertebral, situat în unghiul dintre coasta a XII-a şi coloana vertebrală, corespunde rinichiului, bazinetului şi extremităţii superioare a ureterului;

- → costolombar, format de coasta a XII-a cu marginea externă a masei musculare lombare;
- punctele anterioare:
  - → subcostal, aflat la extremitatea anterioară a coastei a X-a;
  - → paraombilical, aflat la intersecţia liniei orizontale ce trece prin ombilic, cu verticala care trece prin punctul lui Mac Burney (situat la jumătatea distanţei spino-ombilicale);
  - → ureteral mijlociu: în hipogastru, aproape de linia mediană.
  - → ureteral inferior accesibil palpării prin tuşeu rectal sau vaginal.

În regiunea hipogastrică se poate palpa globul vezical, formaţiune tumorală elastică, sub tensiune variabilă, foarte sensibilă, contururi regulate, convexă anterior. Examenul palpatoriu se va încheia cu palparea organelor genitale externe şi realizarea tuşeelor pelvine.

Tuşeul rectal, manevră obligatorie în explorarea prostatei, apreciază volumul, consistenţa, prezenţa de noduli la nivelul acesteia.

La femeie, tuşeul vaginal combinat cu palparea hipogastrică este util în depistarea unor afecţiuni vezicale, a fibromului uterin, chistului de ovar sau cancerului uterin.

Percuţia

În cazul tumorilor renale, se poate decela o matitate anterioară. Percuţia regiunii hipogastrice ajută la diagnosticul globului vezical.

Percuţia lombară are ca obiect efectuarea manevrei Giordano, care este pozitivă în abcesul renal, litiază, pielonefrită şi glomerulonefrită cronică şi fals pozitivă în spondiloza lombară şi morbul Pott.

Ascultatia decelează sufluri patologice în unghiul costolombar şi/sau paraombilical prin stenoză, anevrism sau compresiuni ale arterei renale.

EXPLORAREA FUNCŢIONALĂ RENALĂ

EXAMENUL URINII

Cantitatea

În mod normal, urina se formează într-o cantitate de 20 ml/kgc, realizându-se o cantitate de 1000-2000 ml/24 ore (1000-15000 ml/24 ore la bărbaţi şi 800-1500 ml/24 ore la femei). Această cantitate este repartizată pe parcursul nictemerului în 3-5 micţiuni, volumul unei micţiuni fiind de 250-350 ml.

Densitatea

Densitatea prezintă o variaţie în limite fiziologice, în cursul nictemerului, în funcţie de aportul şi pierderile de lichide. Măsurătorile se fac cu urodensimetrul, care

este etalonat la 15^0 C. Valorile normale ale densității sunt între 1005-1025. Densități mai mari de 1030 se întâlnesc rareori (cu excepția glicozuriei).

Criteriile de corectare a densității:

- la 30^0 C în plus sau în minus, se adună și respectiv se scade o unitate de densitate;
- 3 g de glucoză cresc densitatea urinară cu o unitate;
- 4 g de proteine cresc densitatea urinară cu o unitate.

Izostenuria definește densitatea urinară egală cu cea a plasmei: 1010-1011.

Hipostenuria se definește ca densitatea ce nu depășește 1017 la proba de concentrație a urinii și reflectă reducerea numărului de nefroni în glomerulonefritele cronice, scleroza renală, sau prezența unor leziuni tubulare renale.

Osmolaritatea

Osmolaritatea urinară reflectă cel mai fidel funcția de concentrare a urinii. Prin definiție, 1 mOsm/L = Δu X 540, unde Δu este punctul crioscopic. Între densitate și osmolaritate există o corelație destul de bună: densitatea de 1025 corespunde la 1200 mOsm.

Transparența

În mod normal, urina proaspăt emisă este limpede și transparentă.

Modificări ale transparenței:

- urina opalescentă se datorează prezenței de mucus și celule de descuamație, iar, după mai multe ore, multiplicării microbilor și prezenței unor săruri;
- în insuficiența renală cronică avansată urina este palidă, limpede, transparentă, cu sediment sărac;
- sedimentul urinar albicios:
  - → prezența uratului amorf în urinile acide;
  - → fosfați amorfi în urinile alcaline;
- urina tulbure încă de la emisie:
  - → urină opalescentă, colorată ca „un bulion de carne" caracterizează glomerulonefrita difuză acută (conține hematii, cilindri hematici, celule de descuamație, leucocite);
  - → urina cu aspect de „zeamă de varză" caracterizează pielonefrita acută (sediment bogat în leucocite, cilindri leucocitari, mucus, floră microbiană);
  - → urina cu aspect lăptos prin lipidurie este caracteristică sindromului nefrotic pur.

Pentru diagnosticul diferențial, pot fi utile câteva reacții chimice:

- urinile ce se clarifică la cald își datorează tulburarea uraților de sodiu;
- adaosul de HCl dizolvă oxalații de calciu;
- adaosul de acid acetic dizolvă carbonații de calciu, cu degajare de bioxid de carbon;

- tratarea urinii cu acizi tari dizolvă fosfații amoniaco-magnezieni și fosfații de calciu;
- în prezența puroiului sau bacteriilor, adăugând NaOH 10%, se obține un aspect gelatinos.

Reacția urinei

pH-ul normal al urinei este acid: 5,4-6. Scăderea pH-ului este frecventă în cazul regimurilor cu conținut crescut de proteine animale, gută, diabet zaharat decompensat cu acidocetoză. Reacția alcalină a urinii se întâlnește în:

- regimurile vegetale;
- vărsături acide repetate;
- infecțiile căilor urinare cu germeni ce produc fermentația amoniacală a ureei;
- excesul de fosfați amoniaco-magnezieni.

Mirosul urinei

Mirosul normal al urinei proaspete este aromatic datorită acizilor volatili.

Modificări ale mirosului apar în:

- infecțiile urinare: miros amoniacal sau fetid;
- diabet complicat cu acidocetoză: miros de mere putrede datorat corpilor cetonici;
- miros neplăcut după ingestia de sparanghel, usturoi sau cafea prin fermentarea mercaptanului.

Culoarea

Urina normală are culoare variabilă de la galben-pai la portocaliu datorită pigmenților: urocromul de proveniență renală, urobilina provenită din urobilinogen și o cantitate mică de porfirine rezultată în cursul sintezei hemului. Urinile diluate sau alcaline au culoare mai deschisă. Urinile concentrate sau acide au culoare mai închisă, asemănătoare cu a chihlimbarului.

Urini decolorate:

- administrarea de diuretice în sindroamele edematoase;
- insuficiența renală cronică în stadiul poliuric.

Urini hipercolorate prin pigmenți endogeni sau exogeni (vezi pigmenturia).

Constituienții normali ai urinei

Clorura de sodiu se elimină în cantitate de 10-15 g/24 ore. Eliminarea crește în aportul alimentar exagerat, insuficiența corticosuprarenaliană și remisiunea sindromului edematos sub salidiuretice.

Clorul: 5-10 g/24 ore (120-200 mg/L).

Sodiul: 4-8 g/24 ore (100-200 mg/L). Din cei 20 000 mEq de sodiu filtrați zilnic, se reabsorb 65% în tubul contort proximal, 25% în ansa Henle, 4-8% în tubul distal și restul în tubul colector, astfel încât mai puțin de 1% din sodiul

filtrat apare în urină. Reducerea sodiului din alimentație nu produce tulburări la individul normal, deoarece se poate reduce natriureza. Cu reducerea progresivă a parenchimului renal, în afecțiuni interstițiale și/sau tubulare, natriureza este exagerată („nefrita care pierde sodiu").

Natriureza depinde de aportul de sodiu dar și de reglarea hormonală. În hiperaldosteronismul primar și secundar natriureza este scăzută.

Potasiul: normal se filtrează prin rinichi 750 mEq K, din care în urina definitivă se elimină 20-50 mEq/L, proveniți din secreția tubulară a ionului. Eliminarea Na/K este în proporție de 1/3-1/6. Eliminarea potasiului este insuficientă în hemolizele acute și insuficiența renală, iar pierderea urinară apare în sindromul Conn și după diuretice, cu excepția celor antialdosteronice.

Calciul: 150-200 mEq/24 ore.

Hipercalciurie în:

- hipercalcemia din tumorile osoase, metastaze, mielom, consum exagerat de lapte, osteoporoza de natură endocrină;
- absența hipercalcemiei: acidoza renală hipercloremică (sindromul Albright), perioada finală a sarcinii.

Hipocalciuria apare în insuficiența renală cronică, acidoza renală hipercloremică.

Fosforul se elimină în cantitate de 2-3 g/24 ore sub formă de fosfați minerali de sodiu, potasiu, calciu, magneziu și o cantitate foarte mică în combinație organică (25 mEq/L). Eliminarea scade în rahitism, boli hepatice, boli infecțioase și febrile și crește în hiperparatiroidism, acidoză, diabet, leucemii, cancere.

Magneziul se elimină în cantitate de 60-150 mg/24 ore. Eliminarea scade în insuficiența renală cronică și crește în diabet, acidoze, tratament cu diuretice.

Constituienți urinari anormali

Proteinuria

Proteinuria adevărată trebuie deosebită de falsele proteinurii:

- de origine genitală;
- proteinuriile reduse cantitativ ce însoțesc hematuria, leucocituria sau descuamarea epitelială importantă (0,5 g/24 ore).

Metode de determinare a proteinuriei:

- metoda cu reactiv Esbach (acid citric în combinație cu acid picric): într-un tub de sticlă transparentă, având marcate diviziunile U (urină), E (reactiv Esbach) și la bază diviziuni corespunzătoare cantității de albumină conținută în urină, se toarnă urină până la indicativul U și reactiv Esbach până la indicativul E, se agită și se lasă în repaus tubul 24 ore în poziție verticală; se citește apoi nivelul la care a ajuns precipitatul; când cantitatea de albumine depășește 4 g‰, urina trebuie diluată cu apă distilată în proporție de 1/1 sau ½ și la citire se va ține seama de diluția făcută;

- studiul electroforetic, după prealabila concentrare în vid, sau dializa prin membrana de celofan permite aprecierea calitativă a proteinuriei şi diferenţierea proteinuriei de origine glomerulară sau tubulară.

O proteinurie caracteristică este proteinuria termosolubilă (termolabilă) prerenală de tip Bence-Jones, care precipită la 60 ^{0} C, se redizolvă la fierbere şi reapare la răcire.

Glicozuria

Glucoza este reabsorbită integral în tubul contort proximal până la valoarea plasmatică de 180 mg%, după care se elimină prin urină.

Clasificarea glicozuriei:

- cu hiperglicemie: diabet zaharat, hipertiroidism, hiperplazii şi tumori corticosuprarenale, stări emoţionale exagerate, tumori sau hemoragii cerebrale, boli hepatice;
- fără hiperglicemie:
  - → diabetul renal;
  - → boli infecţioase: scarlatină, difterie, paludism;
  - → boli nervoase: paralizii, tabes, isterie, epilepsie;
  - → intoxicaţii: morfină, arsen, plumb, atropină, hidrobenzen.

Corpii cetonici (acetona, acidul betahidroxibutiric, acidul acetilacetic) sunt prezenţi în urină în diabetul decompensat, vărsături acetonemice la copii şi etilicii cronici, post prelungit. Evidenţierea lor se face prin metoda Legal.

Examenul sedimentului urinar

Studiul sedimentului organizat

Sedimentul urinar normal este alcătuit din rare celule epiteliale (sub 6/câmp), rare leucocite (1-3/câmp), rare hematii (0-3/câmp), absenţa cilindrilor sau a cristalelor.

Celulele epiteliale:

- formă rotundă pentru cele renale, în rachetă cele tubulare şi poligonale vezicale;
- celulele epiteliale grupate în placarde au semnificaţie patologică şi indică un proces inflamator sau iritativ;
- cilindrii epiteliali sunt indicaţia originii înalte.

Hematiile: 0-4 hematii/câmp sau 0-1000/ml/minut la proba Addis.

Leucocituria fiziologică nu depăşeşte 4-5 leucocite/câmp sau 2000/ml/minut la Addis. Aspectul leucocitelor orientează asupra originii lor: leucocitele provenite din ureter, vezică, uretră pot apare în urină intacte, cele din bazinet, calice, rinichi sunt degradate şi cele de origine renală intră în componenţa cilindrilor leucocitari. Celulele Sternheimer-Malbin sunt leucocite modificate prin existenţa în citoplasmă a granulelor animate de mişcare browniană.

Cilindrii sunt formați în tubii renali din fragmente proteice coagulate la pH acid sau celule. Pot fi celulari sau necelulari:

- cilindrii hialini: precipitat proteic;
- cilindrii granuloși: cilindri hialini ce încorporează detritus celular;
- cilindrii celulari primesc denumirea celulelor care predomină: leucocitari (nefrite interstițiale, pielonefrite), eritrocitari (glomerulonefrite acute și cronice), epiteliali (afecțiuni tubulare);
- cilindrii ciroși: formați în tubii contorți distali și colectori din cilindri celulari, cu diametrul mai mare decât cilindrii formați în porțiunea superioară a tubilor, apar în insuficiența renală cronică severă;
- cilindrii pigmentari includ hemoglobina, mioglobina, bilirubina;
- cilindrii bilirubinici apar în hepatonefrite.

Studiul sedimentului neorganizat

Acesta este format din săruri amorfe și cristale ce se elimină normal sub formă solvită. Permite recunoașterea unor săruri care precipită și pot forma calculi și a unor aminoacizi ca tirozina și leucina ce apar în insuficiența hepatică gravă și stări însoțite de catabolism proteic accentuat.

STUDIUL COMPARATIV AL SÂNGELUI ȘI URINEI

Ionograma plasmatică

În plasmă există electroliți cu încărcătură electrică pozitivă (cationi) și negativă (anioni), având un rol important în menținerea stării coloidale a proteinelor plasmatice. Rinichiul este cel mai important organ de reglare a schimburilor hidro-electrolitice din organism. Un lichid în echilibru ionic, așa cum este plasma, conține în egală măsură mEq anionici și cationici.

Formula de transformare a mg %o în mEq este: X mEq = concentrația în mg%o x 10 x valența/greutatea atomică.

CATIONI	ANIONI
Na – 142 mEq/L (132-145) K – 5 mEq/L (3,2-5,5) Ca – 5 mEq/L (4,5-5,5) Mg – 3 mEq/L (1,6-3,2)	Cl – 103 mEq/L (98-108) CO_3H – 27 mEq/L (21-28) PO_4H – 2 mEq/L (1,8-2,8) Acizi organici – 7 mEq/L (6,8-7,4) Proteine 16 mEq/L
Total 155 mEq/L	Total 155 mEq/L

Ionograma urinară

CATIONI	ANIONI
Na – 120-190 mEq/L K – 40-50 mEq/L Ca – 7-10 mEq/L Mg – 8 mEq/L	Cl – 130-190 mEq/L PO_4H – 25-35 mEq/L CO_3H – 20-35 mEq/L
Total 175-260 mEq/L	Total 175-260 mEq/L

Cataboliți proteici serici:

- creatinina 0,8 – 1,3 mg%;
- ureea 20 – 40 mg%;
- acidul uric 3,5 – 5 mg%.

Cataboliți proteici urinari:

- creatinina 1 – 1,6 g/24 ore;
- ureea 25 – 40 g/24 ore;
- acidul uric 0,5 – 1,25 g/24 ore.

Ureea urinară crește în catabolism crescut: febră, hipertiroidie, diabet zaharat, boli cașectizante, leucemii, limfoame și scade în situațiile cu sinteză diminuată (insuficiență hepatică) sau în insuficiența renală.

Eliminarea urinară a acidului uric este crescută în gută și insuficiența renală cronică.

PROBELE FUNCȚIONALE RENALE

Proba de diluție și concentrație a urinei (Volhard)

Este un test funcțional simplu ce explorează funcția excretorie globală în condiții de efort.

Proba de diluție

Bolnavul, cu un aport anterior normal de apă, sodiu și glucide, dimineața, à jeun, după o micțiune completă, primește 1000-1500 ml apă pe care o ingeră în 30 minute. Este recoltată urina din 30 în 30 minute, timp de 4 ore, în vase diferite și se determină volumul și densitatea.

La persoanele sănătoase, după 4 ore se elimină o cantitate de urină egală cu cantitatea de apă ingerată, în primele 2 ore eliminându-se mai mult de jumătate. Densitatea probelor de urină scade la 1001-1003, cu osmolaritate de 250-400 mOsm/L.

În insuficiența renală volumul urinei eliminate este mai mic decât al lichidului ingerat, eliminarea din primele 2 ore este egală cu cea din ultimele 2 ore, densitatea urinei fiind în jur de 1010.

Proba nu are specificitate pentru suferinţele renale, fiind influenţată de intervenţia unor cauze extrarenale (ciroză hepatică decompensată).

Contraindicaţii: insuficienţă cardiacă, ciroză hepatică decompensată, hipotiroidie, hipertensiune arterială, hiperaldosteronism.

Proba de concentraţie

Se efectuează în continuarea probei de diluţie sau independent, restricţia de lichide fiind de 18 ore, cu aportul a cel mult 500 ml, în care se includ şi lichidele din supe, lapte, fructe. În zilele ce preced proba se recomandă regim alimentar cât mai complet, bogat în proteine şi sare. Recoltarea probelor se face la 3 ore, cu determinarea volumului şi a densităţii.

Rinichiul normal elimină sub 800 ml urină; în cel puţin o probă de urină densitatea trebuie să fie peste 1023 şi osmolaritatea de 800-1250 mOsm/L. Rinichiul insuficient elimină în acelaşi interval peste 850 ml urină cu densitate de 1010-1020 şi osmolaritate sub 700-850 mOsm/L.

Factori ce influenţează rezultatele:

- nerespectarea restricţiei hidrice;
- regim anterior hipoproteic şi hiposodat;
- prezenţa patologică a glucozei şi proteinelor în urină (este necesară corecţia densităţii urinare);
- retenţia hidrosalină anterioară.

Proba de concentraţie este foarte importantă în stadiile timpurii ale insuficienţei renale cronice, când lipsesc semnele clinice şi umorale. La scoaterea din funcţie a 1/3 – 1/2 nefroni, scade capacitatea de a concentra urina < 1023-1025. În stadiile mai avansate, proba rămâne în continuare utilă pentru aprecierea reducerii funcţionale globale.

Proba Zimniţki apreciază funcţia de concentraţie renală. Se recoltează urina la interval de 4 ore, timp de 24 de ore, bolnavul urmând un regim obişnuit. Se măsoară volumul şi densitatea fiecărei probe, ca şi concentraţia clorurilor şi ureei.

În condiţia unei funcţii renale normale, există variaţii importante ale densităţii, concentraţiei ureei şi clorurilor, între diversele probe colectate, dependente de ingestia de lichide şi săruri. Cantitatea totală de urină eliminată în 24 de ore egalizează pe aceea a lichidelor ingerate, cu 2/3 volumul diurn şi 1/3 volumul urinar nocturn. Densitatea urinară variază între 1010-1025.

Clearance-urile urinare

Clearance-ul unei substanţe este volumul de plasmă depurată de substanţa respectivă în unitatea de timp (1 minut).

Formula utilizată este Cl = UxV/P, unde Cl – clearance-ul substanţei în ml/min, U – concentraţia urinară a substanţei în mg%o, V – volumul urinar în mililitri, P – concentraţia plasmatică a substanţei în mg%o.

Pentru filtrarea glomerulară ideale sunt substanţele eliminate numai prin filtrare glomerulară, iar pentru cele secretate şi de tubi se poate determina fluxul plasmatic renal.

Condiţii necesare pentru efectuarea probelor de clearance:

- repaus la pat;
- evacuarea completă a vezicii urinare înaintea începerii probei;
- asigurarea unei diureze suficiente şi relativ constante.

Clearance-ul creatininei endogene

Creatinina provine din metabolismul creatininei şi al creatinfosfatului din masa musculară. Ea se produce şi se excretă în cantităţi relativ constante la acelaşi individ. Este puţin influenţată de aportul de proteine şi de diferite stări patologice, cu excepţia miopatiilor şi bolilor consumptive.

Bolnavul, aflat în repaus la pat, ingeră în intervalul 6-7,30 dimineaţa circa 400-600 ml apă. La ora 8 îşi goleşte complet vezica urinară şi urina se aruncă. La orele 9 şi 10 urina este colectată în două vase separate care se trimit la laborator pentru determinarea volumului urinar şi a concentraţiei creatininei. La ora 9,30 se recoltează o probă de sânge pentru determinarea creatininemiei.

Valorile normale sunt 135 ± 35 ml/min la bărbaţi şi 115 ± 25 ml/min la femei. Valorile scad moderat cu vârsta, fără a coborî sub 90 ml/min.

Modificările clearance-ului creatininei apar când numai 2/3 din masa nefronilor se mai află în funcţie, apoi scăderile sunt proporţionale cu reducerea masei de nefroni. Într-o retenţie azotată stabilă clearance-ul creatininei este 30-40 ml/min, iar în stadiul uremic valorile scad sub 10-15 ml/min.

Mai recent, se utilizează calcularea clearance-ului de creatinină după formula lui Cockroft-Gault: Clearance-ul de creatinină (ml/minut) = 140 – vârsta (ani) X greutatea (kg)/72 X creatinina plasmatică (mg/dl) sau 140 – vârsta (ani) X greutatea (kg)/49 X creatinina plasmatică (µmol/L). Valoarea se corectează în raport cu suprafaţa corporală: Clearance-ul de creatinină corectat = clearance-ul determinat X 1,73/suprafaţa corporală. Pentru femei, acest rezultat se înmulţeşte cu 0,85.

Clearance-ul inulinei = 130 ± 30 ml/minut.

Clearance-ul manitolului = 120 – 130 ml/minut.

Clearance-ul acidului paraaminohipuric (PAH)

Determinarea clearance-ului de PAH este utilă aprecierii fluxului plasmatic renal, deoarece, la o concentraţie a acestuia de 10 mg/dl, eliminarea are loc la o singură trecere a substanţei prin rinichi.

Proba durează 2 ore: bolnavul, à jeun de 12 ore, îşi goleşte complet vezica urinară (momentul 0'), după care, la 5 minute, ingeră 500 ml apă sau ceai neîndulcit. La momentul 30' se injectează intravenos 4 ml din soluţia de PAH 20%, încorporaţi în 480 ml ser fiziologic, administraţi cu viteza de 4 ml/minut (80 picături/minut). Se recoltează 3 probe de urină la momentele 50', 70' şi 110' şi 3 probe de sânge (10 ml

pe oxalat) la momentele 60', 90' şi 120'. Se calculează cele 3 clearance-uri corespunzătoare probelor de sânge şi urină recoltate şi se face o medie. Clearance-ul de PAH este de 600 ml/minut (650 ± 160 ml/minut la bărbaţi şi 590 ± 150 ml/minut la femei). Se consideră patologice valorile sub 400 ml/minut.

Cunoaşterea valorilor hematocritului permite calcularea fluxului sanguin renal.

Fluxul sanguin renal = Clearance-ul de PAH/1 – Hematocrit (~ 1200 ml/minut).

Fracţia filtrată (FF) este raportul între clearance-ul de creatinină şi clearance-ul de PAH. FF = Cl creatinină/Cl PAH X 100 = 20%.

Clearance-ul ureei

Tehnica este similară cu cea descrisă la clearance-ul creatininei endogene.

Particularităţi:

- ureea este filtrată şi reabsorbită parţial la nivelul tubilor renali (nu apreciază decât aproximativ valorile filtrării glomerulare);
- este foarte influenţat de aportul de proteine;
- depinde foarte mult de diureză;
- se modifică cu vârsta.

Valori normale:

- clearance-ul maximal 75 ml/min;
- clearance-ul standard 54 ml/min.

În insuficienţa renală patentă clearance-ul maximal al ureei este între 30-50 ml/min, iar în insuficienţa renală severă între 15-30 ml/min.

Probe care explorează funcţia tubulară

Proba la fenolsulfonftaleină (PSP)

Este o probă care explorează funcţia tubului proximal.

Bolnavului à jeun i se dă să ingere 500 ml apă, după care i se injectează intravenos 1 ml soluţie PSP 6 g‰ şi 5 ml ser fiziologic şi se recoltează urina la 15 şi 70 minute, de la momentul injectării colorantului. Se adaugă hidroxid de sodiu câteva picături la fiecare probă şi se obţine culoarea roşie datorită prezenţei PSP. Se determină colorimetric procentul de colorant eliminat. Valori normale: la minutul 15 eliminare ≥ 20%, iar la minutul 70 eliminare ≥ 55-80%. Valorile peste 25% la 15 minute şi peste 65% la 70 minute arată o funcţie excretorie foarte bună. Valorile sub 15% la 15 minute şi sub 50% la 70 minute sunt evocatoare pentru deficitul funcţional tubular.

Proba este alterată în prezenţa hidronefrozei, a rinichiului polichistic, a insuficienţei cardiace sau hepatice.

Transportul tubular maximal al glucozei (T_{mg})

Până la o concentraţie plasmatică prag de 180 mg%, glucoza este filtrată şi reabsorbită integral de tubul renal. Valoarea medie a T_{mg} este de 350-375 mg/min. T_{mg} scade în diabetul renal.

Transportul maximal al fosfaţilor (T_{maxPO4})

Valoarea normală este de 4,5 mg/min. Scade în hipoparatiroidism, rahitismul vitamino-rezistent şi în leziuni de tub proximal.

Testul de încărcare cu bicarbonat de sodiu

Se perfuzează intravenos în curs de 6 ore o soluţie de bicarbonat de sodiu 14‰, concentraţia plasmatică a acestuia depăşind 28 mEq/L. Se determină reabsorbţia bicarbonatului la 100 ml filtrat glomerular/minut. Normal, se reabsorb 2,8 mEq bicarbonat la 100 ml/minut şi pH-ul urinar creşte peste 8 în primele 2 ore.

Testul de acidifiere cu NH_4Cl

Se realizează numai în situaţia în care pH-ul urinar este peste 5,1. Se administrează o doză unică de 7 g NH_4Cl, după care pH-ul urinar trebuie să scadă sub 5 şi excreţia de amoniu să depăşească 50 mEq/24 ore. Proba se alterează în acidozele tubulare şi în insuficienţa renală cronică.

EXPLORAREA IMAGISTICĂ RENO - URINARĂ

Ecografia renală reprezintă o metodă imagistică ieftină, neinvazivă, sigură şi care nu depinde de funcţia renală. Frecvenţele utilizate sunt între 3,5-5 MHZ. Constituie o metodă extrem de valoroasă în stabilirea dimensiunilor şi formei rinichilor, poziţiei, formaţiunilor înlocuitoare de spaţiu sau obstrucţiei ureterale.

Scanarea flancurilor permite obţinerea secţiunilor longitudinale care evidenţiază forma ovoidă a rinichiului şi a secţiunilor transversale, în care rinichiul apare rotund. Măsurarea rinichiului prin ecografie dă dimensiuni mai mici decât prin pielografia intravenoasă datorită influenţei magnificării radiografice.

Rinichii mai mici de 9 cm sunt anormali. Rinichii de dimensiuni mici şi cu hiperecogenităţi sunt caracteristici insuficienţei renale cronice.

Ureterul nu este vizibil în mod normal, dar devine vizibil cu condiţia dilatării lui de câţiva cm.

Ultrasonografia are valoare limitată în nefrocalcinoză şi litiaza renală.

Ecografia vezicii urinare, realizată cu vezica urinară neevacuată, permite evidenţierea formaţiunilor tumorale benigne sau maligne, calculilor, diverticulilor. Ecografia postmicţională evaluează rezidiul urinar postmicţional.

Ecografia prostatei, efectuată prin fereastră hipogastrică sau transuretrală, permite evaluarea hipertrofiei prostatice şi a carcinomului de prostată.

Explorarea radiologică

Radiografia renală simplă

Lungimea normală a rinichilor este de 12 – 13,5 cm, ceea ce coincide cu înălţimea a 3 sau 3 şi ½ vertebre lombare. Se pot evidenţia modificări de contur produse de chisturi sau tumori, calcificări şi calculi radioopaci prezenţi în bazinet, ureter, vezică urinară.

Urografia intravenoasă

Se obţine prin administrarea intravenoasă a substanţei de contrast, Oddiston 66%, Opagraf., Uromiro, care este filtrată prin glomerul şi secretată de către celulele tubilor proximali, opacefiind mai întâi parenchimul renal (nefrograma) şi apoi căile urinare, calicele şi bazinetul (pielograma), ureterul şi vezica. Prin această tehnică rinichiul are cel puţin 11 cm în diametrul longitudinal, rinichiul stâng fiind cu 2 cm mai mare decât cel drept şi situat mai sus decât acesta din urmă cu aproximativ 1,5 cm.

Grosimea parenchimului renal poate fi apreciată prin măsurarea distanţei între linia ce uneşte vârful papilelor şi conturul renal. Lobulaţia fetală, prezentă la unii indivizi în viaţa adultă, apare sub forma unor indentaţii ale corticalităţii, situate simetric între două calice.

Pe lângă faptul că oferă importante informaţii structurale, urografia intravenoasă demonstrează prezenţa sau absenţa funcţiei excretorii. Calitatea imaginilor obţinute poate fi slabă în condiţia insuficienţei renale, dar poate fi ameliorată prin creşterea dozelor de substanţă de contrast şi prin examinarea tomografică (urotomografie).

Deşi este un examen curent practicat, riscul de mortalitate este de 1/40 000 şi se notează o incidenţă remarcabilă a reacţiilor adverse nonfatale, cea mai frecventă fiind nefrotoxicitatea, în special la diabetici, în mielomul multiplu, insuficienţa renală şi insuficienţa cardiacă.

Pielografia anterogradă realizează opacefierea căilor urinare prin injectarea directă în rinichi a substanţei de contrast.

Pielografia retrogradă este metoda ce opacefiază căile urinare prin introducerea substanţei de contrast în uretere, utilizând cateterismul retrograd al acestora în cursul cistoscopiei.

Cistografia: cu ajutorul substanţei de contrast introduse retrograd în vezică se urmăreşte dinamica acesteia în cursul nictemerului şi se obiectivează refluxul vezico-ureteral.

Tomografia computerizată (TC)

Este metoda ce oferă imagini anatomice de detaliu, utile în evaluarea patologiei retroperitoneale. Imaginile obţinute au o rezoluţie de 0,5 – 1 mm. Imaginile fără substanţă de contrast sunt utile pentru identificarea hemoragiilor şi calcificărilor perirenale, ca şi a pierderilor de urină.

TC cu substanţă de contrast, administrată în bolus, permite evaluarea arterelor şi venelor renale şi venei cave inferioare, ce se opacefiază în primul moment; în următoarele 2-3 minute substanţa opacefiază sistemul pielo-caliceal.

Tumorile renale sunt detectate şi stadializate prin această metodă în peste 90% din cazuri.

Arteriografia şi venografia constituie metode ce utilizează injectarea substanţei de contrast în arterele şi venele rinichiului prin cateterism retrograd al

acestora, pe calea arterelor şi venelor femurale. Evidenţiază în amănunt vascularizaţia tumorilor, chisturilor, permiţând distincţia între tumorile maligne şi benigne. Sunt metode invazive, ale căror rezultate au fost depăşite de explorarea computer-tomografică şi prin rezonanţă magnetică.

Angiografia cu substracţie digitală permite vizualizarea circulaţiei arteriale cu o cantitate mai redusă de substanţă de contrast, administrată arterial sau intravenos.

Rezonanţa magnetică (RM) constituie o metodă total neinvazivă ce permite obţinerea de imagini de foarte bună calitate asupra vascularizaţiei renale, cu delimitarea perfectă între corticală şi medulară, a sistemului caliceal şi a ureterului.

Explorarea radioizotopică

Utilizarea radioizotopilor permite obţinerea de informaţii de ordin structural şi funcţional.

Clearance-ul diverşilor izotopi poate aprecia filtratul glomerular şi fluxul plasmatic renal. Se utilizează injectarea de Hipuran^{131} sau Tc^{99} – DTPA (dietilen tiamin pentoic acid). Nefrograma izotopică, obţinută prin injectarea concomitentă a izotopilor pe ambii rinichi, poate evidenţia contribuţia fiecărui rinichi la funcţia excretorie, întârzierea în perfuzie, sugestivă pentru boala vasculară renală, ca şi creşterea progresivă în activitate, sugestivă de obstrucţie.

Obţinerea imaginii renale după injecţia cu mercur radioactiv sau technetiu poate evidenţia defecte de fixare provocate de tumori, chisturi sau zone de ischemie. Scintigrama renală cu Ga^{67} permite diagnosticul de abces intrarenal sau perirenal sau al tumorilor necrozate.

Explorarea izotopică poate fi utilă în ghidajul biopsiei percutanate renale şi a aprecierii volumului rezidual vezical postmicţional.

Biopsia renală

Sunt utilizate două metode pentru realizarea biopsiei renale:

- percutanată, sub anestezie locală, ce poate fi ghidată ecografic, radiologic sau prin explorare izotopică;
- metoda prin intervenţie chirurgicală cu lombotomie, vizualizarea rinichiului şi prelevarea fragmentului biopsiat cu ajutorul acului de biopsie sau burghiului.

Indicaţiile biopsiei renale:

- sindromul nefrotic idiopatic;
- insuficienţa renală acută de cauză neprecizată, la care funcţia renală nu se reia după 4-5 săptămâni de dializă;
- lupusul eritematos sistemic cu interesare renală pentru precizarea tipului de leziune;
- afecţiunile sistemice în care afectarea renală nu este caracteristică;
- urmărirea transplantului renal.

Mortalitatea este sub 0,1%. Hematuria masivă poate apare în 5% din cazuri, cu necesitatea transfuziei în < 1% şi a nefrectomiei în 0,1% din cazuri.

CLASIFICAREA BOLILOR RENALE

Clasificarea anatomo-patologică a bolilor renale este cea mai utilizată şi le împarte în 4 categorii mari:

- **glomerulare;**
- **tubulare;**
- **interstiţiale;**
- **vasculare.**

Celelalte criterii care au fost utilizate pentru clasificare (clinic, etiologic, fiziopatologic, imunopatologic) s-au dovedit nesatisfăcătoare din mai multe motive:

- în mai multe situaţii nu sunt cunoscute cu precizie etiologia şi patogenia;
- lipsa corelaţiei dintre tabloul morfologic, etiologic şi cel clinic (un tablou morfologic poate corespunde mai multor tablouri clinice sau etiologice).

Nefropatii glomerulare

- Glomerulonefrita difuză acută
- Glomerulonefrita rapid progresivă (subacută, malignă, extracapilară)
- Glomerulonefrite cronice (secundare sau primitive)
- Glomerulonefrita cu leziuni glomerulare minime (nefroza lipoidică)
- Glomerulonefrita extramembranoasă
- Glomerulonefrita membranoproliferativă tip I (mezangiocapilară)
- Glomerulonefrita membranoproliferativă tip II (boala depozitelor dense)
- Glomerulonefrita cu depozite mezangiale de Ig A şi Ig G (boala Berger)
- Glomerulonefrita scleroasă focală şi segmentară (hialinoscleroza focală şi segmentară)
- Glomerulonefrite secundare unor afecţiuni sistemice (boala lupică, amiloidoza renală, purpura Henoch Schönlein, crioglobulinemia mixtă esenţială tip II)

Nefropatii tubulare congenitale şi dobândite

Nefropatii interstiţiale acute şi cronice (pielonefrita acută şi cronică, necroza papilară, nefropatii interstiţiale de origine metabolică)

Nefropatii vasculare

- Hipertensiunea arterială renovasculară
- Nefroangioscleroza benignă
- Nefroangioscleroza malignă
- Poliarterita nodoasă
- Granulomatoza Wegener

- Leziuni vasculare renale din sclerodermie
- Tromboza venei renale
- Embolia arterei renale
- Necroza corticală bilaterală

NEFROPATII GLOMERULARE

Sunt un grup heterogen de condiţii patologice caracterizate prin leziune renală primară la nivel glomerular, cu afectare secundară tubulară, interstiţială şi vasculară. Leziunea glomerulară cu caracter inflamator rezultă printr-un mecanism imunologic sau neimunologic. Agresiunea imunologică este de 3 tipuri prin:

- depunerea complexelor imune circulante în capilarele glomerulare;
- formarea complexelor imune „in situ", la nivel glomerular;
- formarea de anticorpi specifici anti membrană bazală glomerulară (cazul sindromului Goodpasture).

Având în vedere agenţii determinanţi, imunologici sau neimunologici, se realizează următoarea clasificare etiologică:

- agresiune imunologică:
  - → agenţi exogeni:
    - ❖ bacterieni: streptococ grup A, beta-hemolitic, stafilococi, meningococ, pneumococ, bacili gram negativi, Corynebacterium diphteriae, Mycobacterium leprae, Treponema pallidum, leptospiroze, mycoplasme;
    - ❖ virali: virusul hepatitic B, rujeolic, virusul Coxsackie B, ECHO, Epstein-Barr, virusul citomegalic, HIV;
    - ❖ parazitari: Malaria falciparum, Toxoplasma, Trichinella spiralis, Schistosoma, Filaria;
    - ❖ substanţe toxice şi alergice: săruri de aur, mercur, plumb, arsen, penicilamină, captopril, neomicină, amfotericină, sulfamide, seroterapie, vaccinări, înţepături de insecte, intoxicaţii alimentare (ciuperci, crustacee);
  - → agenţi endogeni: ADN şi alţi antigeni nucleari, imunoglobuline G, antigeni asociaţi tumorilor în boli sistemice (lupus, purpura Henoch Schönlein, poliangeita microscopică, granulomatoza Wegener, dermatomiozită, sclerodermie);
- agresiune neimunologică:
  - → boli metabolico-endocrine: diabet zaharat, amiloidoză, hipertiroidie;

- → boli ereditare şi congenitale: sindromul Alport (transmitere legată de cromosomul X, asociază hematurie micro sau macroscopică, proteinurie < 3g/24 ore, surditate de percepţie pentru tonurile înalte, anomalii oftalmologice – lenticon anterior - şi leiomiomatoză esofagiană), boala Fabry (angiocheratoză caracterizată prin transmitere autosomal recesivă, telangiectazii venoase, keratită şi hematurie cu evoluţie către insuficienţă renală), lipodistrofia, osteoonicodistrofia, sindromul nefrotic familial;
- → tulburări de coagulare: tromboza venei renale;
- → sindromul hemolitic uremic Gasser;
- → hemopatii maligne: limfom Hodgkin, mielom multiplu, leucemie limfatică cronică;
- → sindromul vasculo-renal gravidic.

În mecanismul autoimun prin complexe antigen-anticorp solubile, care se depun la nivelul glomerulului, antigenii şi anticorpii nu au specificitate de organ, ci se produce o aglomerare pasivă determinată de suprafaţa mare de filtrare oferită la nivelul rinichiului, urmată de activarea mecanismelor imune.

În sindromul Goodpasture există autoagresiune, prin autoanticorpi îndreptaţi împotriva membranei bazale glomerulare şi alveolare (alveolită hemoragică asociată cu glomerulopatie hematurică). Complexele imune agresive sunt detectate pe versantul epitelial al membranei bazale sau la nivelul mezangiului. Anticorpii anti membrană bazală pot fi identificaţi şi în ser prin reacţia de imunofluorescenţă indirectă faţă de proteinele lezate la nivelul membranei bazale glomerulare. Formarea complexelor antigen-anticorp este urmată de activarea mecanismelor secundare de agresiune glomerulară: activarea complementului, depunerea fibrinei, activarea sistemului kininelor şi limfocitelor T.

Etiopatogenic se relevă următoarele particularităţi:

- acelaşi antigen generează tablouri clinice variabile;
- agenţi etiologici diferiţi pot determina aceleaşi leziuni morfologice;
- aceleaşi leziuni morfologice pot genera tablouri clinico-biologice variate.

SINDROMUL GLOMERULAR

Sindromul glomerular este comun nefropatiilor glomerulare şi asociază, în proporţie variabilă, următoarele semne:

Hematuria:

- poate fi microscopică sau macroscopică; hematuria masivă apare în 30% din cazurile de glomerulonefrită;

- apare atât în glomerulonefritele acute cât şi în cele cronice, în ultimul caz marcând puseele de acutizare);
- caracteristici:
  - → nu dă niciodată cheaguri;
  - → nu se însoţeşte de colică;
  - → apare cu atât mai rar cu cât leziunile glomerulare difuze determină o proteinurie masivă;
  - → prezenţa hematiilor dismorfice într-un procent mai mare de 80% (anizocitoză şi microcitoză eritrocitară) şi a cilindrilor eritrocitari.

Proteinuria:

- modificarea cea mai importantă şi constantă a sindromului glomerular;
- originea glomerulară este atestată de 2 argumente indirecte:
  - → asocierea cu hematuria;
  - → valori ce depăşesc 3 g/24 ore;
- sub 3 g/24 ore necesită explorări suplimentare pentru a fi diferenţiată de proteinuria tubulară (electroforeza proteinelor urinare pe gel de agar).

Cilindruria:

- se evidenţiază în urina proaspătă (maxim 2 ore de la emisie);
- sunt prezenţi cilindri hialino-granuloşi, eritrocitari, epiteliali, ciroşi, chiar giganţi: ultimele două categorii mai ales în glomerulonefrita cronică în stadiul de insuficienţă renală avansată.

Edemul renal:

- nefritic sau nefrotic;
- este influenţat de aportul de sare;
- are tendinţă extensivă la nivel visceral (edem pulmonar, edem cerebral) şi la nivelul cavităţilor seroase (transsudate);
- edem matinal, mobil (dependent de poziţie), are tendinţă la permanentizare.

Hipertensiunea arterială:

- este inconstantă şi inegală ca severitate şi posibilităţi de complicare;
- depinde de aportul de sare;
- mecanismul este creşterea reninei plasmatice şi hiperaldosteronismul secundar.

Modificări funcţionale:

- oliguria: 25% din bolnavi sunt oligurici (< 500 ml urină/24 ore);
- filtratul glomerular scade paralel cu fracţia de filtrare;
- retenţie azotată: 50% dintre bolnavi au creşteri uşoare ale creatininei şi ureei plasmatice, 5-10% pot evolua spre insuficienţă renală rapidă sau lent progresivă.

GLOMERULONEFRITA DIFUZĂ ACUTĂ

Glomerulonefrita acută este inflamația acută și nesupurativă a capilarelor glomerulare, caracterizată anatomo-patologic prin reacție exsudativă, edem și infiltrat inflamator cu polimorfonucleare la nivelul flocusului glomerular și reacție proliferativă interesând endoteliul și mezangiul, iar din punct de vedere clinic prin edem, hipertensiune arterială, oligurie cu proteinurie și hematurie.

Din punct de vedere **histologic**, cele mai frecvente sunt leziunile de glomerulonefrită proliferativă focală și segmentară sau mezangiocapilară.

Din punct de vedere **etiopatogenic**, există forme care evoluează cu:

- scăderea complementului seric:
  - → boli sistemice:
    - ❖ glomerulonefrita din lupusul eritematos sistemic, cu proliferare focală sau difuză;
    - ❖ endocardita bacteriană subacută;
    - ❖ șuntul ventriculo-atrial infectat;
    - ❖ crioglobulinemia;
  - → boli renale:
    - ❖ glomerulonefrita acută poststreptococică;
    - ❖ glomerulonefrita membranoproliferativă;
- complement seric normal:
  - → boli sistemice:
    - ❖ poliarterita nodoasă;
    - ❖ granulomatoza alergică;
    - ❖ vasculita de sensibilizare;
    - ❖ granulomatoza Wegener;
    - ❖ purpura Henoch Schönlein;
    - ❖ sindromul Goodpasture;
  - → boli renale:
    - ❖ nefropatia cu Ig A;
    - ❖ glomerulonefrita rapid progresivă.

Prototipul glomerulonefritelor difuze acute poate fi considerat glomerulonefrita acută poststreptococică, având la bază un mecanism imunologic declanșat de infecția anterioară cu streptococ beta-hemolitic de grup A (tipurile 12, 2, 19, 24, 31, 49). Focarele streptococice sunt rinosinusale, dentare, otice, traheobronșice, pulmonare, tegumentare.

Factori favorizanți:

- vârsta: frecvența maximă între 5 și 15 ani;
- predispoziția familială;
- climatul: rece și temperat;

- sexul: mai frecvent la bărbaţi datorită rolului hormonilor androgeni.

Sindromul clinic

Debutul este în general la 1-4 săptămâni după o infecţie faringiană sau cutanată cu streptococ beta-hemolitic de grup A, prin semne şi simptome generale: frisoane, febră, cefalee, astenie, inapetenţă, dureri lombare, după care se instalează sindromul nefritic caracteristic.

Sindromul edematos:

- periferic: cel mai frecvent (90%), exprimat prin edem alb, moale, pufos, matinal, localizat palpebral, la membrele inferioare şi organele genitale externe;
- visceral, mai rar întâlnit:
  - → cerebral, cu fenomene de hipertensiune intracraniană: cefalee, somnolenţă, convulsii;
  - → edem hepatic şi intestinal: greaţă, vărsături, diaree, dureri abdominale;
  - → edem pulmonar acut sau cronic (dispnee de efort şi repaus, tuse cu expectoraţie seroasă şi sero-hematică).

Sindromul cardiovascular este dominat de hipertensiunea arterială sistolo-diastolică, uşoară în 90% din cazuri, severă în 10% din cazuri. Hipertensiunea arterială se poate complica cu insuficienţă ventriculară stângă (galop presistolic sau protodiastolic), encefalopatie hipertensivă (hemoragii retiniene). Infarctul miocardic este o complicaţie foarte rară.

Sindromul urinar:

- oligurie 500-700 ml/24 ore;
- urină tulbure de culoare brun-roşietică, ce produce spumă la emisie;
- hematuria poate fi macroscopică.

Examene de laborator

Examenul urinar:

- densitatea urinară în prima săptămână este normală sau crescută;
- proteinurie variabilă 0,5 – 2 g/24 ore, neselectivă, apropiată de formula serică;
- prezenţa produşilor de degradare ai fibrinei;
- hematurie importantă, peste 100 000 eritrocite/ml/min la Addis, hematii cu dismorfism eritrocitar; 1/3 din cazuri se însoţesc de hematurie masivă;
- hematuria predomină în raport cu leucocituria (3000-5000 leucocite/ml/min la Addis);
- cilindri hialini, granuloşi, eritrocitari;
- fracţia de excreţie a sodiului < 1;
- anomaliile urinare pot persista până la 12 luni;

- sindromul de retenție azotată este moderat;
- ionograma plasmatică și pH-ul se modifică doar în formele severe ce evoluează cu insuficiență renală acută;
- probe funcționale:
  - → scad clearance-ul ureei și al creatininei, paralel cu fracția de filtrare;
  - → clearance-ul de PAH se menține normal;

Tabloul umoral:

- leucocitoză cu neutrofilie;
- anemie moderată prin hemodiluție;
- creșterea titrului ASLO peste 500 U Todd;
- pozitivarea reactanților de fază acută ai inflamației: VSH, fibrinogen, proteina C reactivă, creșterea alfa$_2$ și gamaglobulinelor;
- fracția C_3 a complementului este normală sau scăzută;
- prezența produșilor de degradare ai fibrinei (PDF).

Alte explorări:

- radiografia renală pe gol și ecografia evidențiază la o parte din cazuri creșterea volumului ambilor rinichi;
- ecografia renală: rinichi măriți de volum, cu raport crescut între zona parenchimatoasă și sinusală; zona parenchimatoasă fiind sediul edemului inflamator poate avea ecogenitatea diminuată sau, dimpotrivă, crescută, apropiată de cea a sinusului renal;
- exsudatul faringian este necesar pentru a documenta infecția streptococică;
- biopsia renală:
  - → leziuni difuze glomerulare cu tumefierea și proliferarea celulelor endoteliale și exsudat inflamator în lumenul capilar și subcapsular în microscopia optică;
  - → microscopia electronică: depozite fibrinoide, PAS pozitive, cu aspect de cocoașă, pe versantul epitelial al membranei bazale;
  - → în imunofluorescență depozitele sunt formate din imunoglobuline, fracțiunea C_3 a complementului și fibrinogen;
  - → biopsia renală este indicată în următoarele situații:
    - ❖ persistența după o lună de la debut a:
      - sindromului nefrotic;
      - semnelor de insuficiență renală;
      - valorilor tensionale crescute;
    - ❖ valori scăzute ale complementului seric mai mult de 8 săptămâni;

❖ persistența unor anomalii ale sedimentului urinar după un an de la debut.

Evoluție:

- vindecare:
  - → 90% la copil;
  - → 50% la adult;
  - → deces în formele grave;
- cronicizare;
- vindecare cu defect:
  - → proteinurie reziduală ușoară < 1 g/24 ore, cu hematurie absentă sau minimă;
  - → hematurie reziduală, crescută la efort, la care se adaugă cilindri hematici și proteinurie: în timp evoluează de fapt spre cronicizare.

Mai puțin de 5% din cazuri evoluează spre insuficiență renală cronică în 10 ani, mai ales cazurile care au la debut hipertensiune arterială sau sindrom nefrotic.

Complicații:

- insuficiență renală acută;
- insuficiență cardiacă stângă sau globală;
- edem cerebral sau hemoragie cerebrală;
- tulburări hidro-electrolitice (hiperkaliemie);
- infecții pulmonare, urinare, cutanate, septicemii.

GLOMERULONEFRITA ÎN FOCAR

Este o formă particulară de glomerulonefrită acută, caracterizată prin:

- debut intrainfecțios, la 1-3 zile de la debutul infecției bacteriene nestreptococice (abces dentar, amigdalită acută, pneumonie) sau virale (gripă, rujeolă, rubeolă);
- se manifestă clinic discret: dureri lombare vagi și inconstante, hematurie macro sau microscopică, proteinurie discretă (sub 0,5 g/24 ore);
- lipsesc edemele, hipertensiunea arterială și retenția azotată (prezența oricăreia dintre ele exclude diagnosticul);
- evoluția este benignă, cu vindecare în majoritatea cazurilor.

GLOMERULONEFRITA DIFUZĂ SUBACUTĂ (MALIGNĂ SAU RAPID PROGRESIVĂ)

Este forma de glomerulonefrită care se caracterizează printr-un proces accelerat de agresiune imună, ce determină evoluția în 24-36 luni către insuficiență renală cronică.

Etiologie: idiopatică, lupus eritematos sistemic, poliarterita nodoasă, sindromul Goodpasture, granulomatoza Wegener, purpura Henoch Schönlein.

Tabloul morfopatologic este caracteristic cu semilune epiteliale, proliferarea celulelor capilare și necroză fibrinoidă. Glomerulonefrita crescentică difuză este prezentă în peste 80% din glomeruli. Uneori debutează printr-o glomerulonefrită proliferativă focală și segmentară, care în evoluție devine difuză.

Tablou clinic și paraclinic:

- este dominat de anurie, precedată cu 2-3 zile de oligurie, hematurie și proteinurie importantă, neselectivă;
- sindromul edematos discret sau absent;
- tensiunea arterială normală;
- ureea și creatinina serică înregistrează creștere rapidă;
- anemie, leucocitoză cu neutrofilie importantă, hipergamaglobulinemie;
- scăderea complementului seric.

GLOMERULOPATII CRONICE

Definiție: sindrom clinicobiologic comun pentru condiții etiopatogenice și morfopatologice diferite, a căror caracteristică comună este localizarea inițială glomerulară și evoluția spre insuficiență renală cronică.

Etiologie:

- consecutiv unei glomerulonefrite acute microbiene sau virale;
- în evoluția unor boli metabolice, ereditare, colagenoze, neoplazii;
- forme primare sau idiopatice.

Forme anatomopatologice:

- glomerulonefrita cu modificări minime;
- glomerulonefrita membranoasă;
- glomerulonefrita sclerozantă focală;
- glomerulonefrita endo și extracapilară;
- glomerulonefrita mezangiocapilară.

Modificări clinice

O parte din pacienți prezintă hipertensiune arterială sistolo-diastolică, de la debut, sau aceasta apare pe măsura degradării funcției renale.

Edemul, proteinuria neselectivă, hematuria, cilindruria regresează în stadiul uremic. Edemele sunt mult mai puțin întâlnite decât în glomerulonefritele acute. Prezența lor este condiționată de situații speciale:

- puseele de acutizare ale glomerulonfritelor cronice;
- oliguria stadiilor finale de evoluție a glomerulonefritelor cronice;
- insuficiența cardiacă globală determinată de hipertensiunea arterială;
- prin exces de aport sodat;
- în sindroamele nefrotice secundare glomerulonefritelor, care evoluează cu proteinurie masivă.

Formele clinico-evolutive ale glomerulonefritelor cronice:

- latentă, descoperită ocazional la examenul de urină (proteinurie, hematurie, cilindrurie);
- hipertensivă;
- edematoasă, care evoluează cu sindrom nefrotic impur (edem, hipertensiune, hematurie, proteinurie și insuficiență renală cronică);
- forma rapid progresivă spre insuficiență renală cronică a glomerulonefritei difuze acute.

Explorarea funcției renale

Sindromul urinar:

- hematuria este constantă în cursul efortului și în puseele de evolutivitate ale bolii, se ameliorează odată cu stabilizarea leziunilor glomerulare;
- proteinurie neselectivă:
  - → caracteristică este persistența și nu importanța ei;
  - → în evoluția glomerulonefritei spre insuficiență renală, proteinuria diminuă;
  - → absența proteinuriei la determinări repetate, exclude diagnosticul de glomerulonefrită;
- sedimentul urinar poate conține toate tipurile de cilindri: eritrocitari, leucocitari, granuloși, hialini.

Diminuarea capacității functionale renale:

- scăderea progresivă a concentrației ureei urinare;
- amputarea clearance-ului creatininei apare când 1/3-1/4 din glomeruli sunt distruși;
- pe măsura afectării nefronilor, filtratul glomerular, fracția de filtrare și fluxul plasmatic renal scad progresiv;
- scade capacitatea de concentrare a rinichilor: la probele de concentrație, densitatea urinară se menține constant sub 1025;
- concentrația sodiului urinar este crescută (>100 mEq/L);

- metodele imagistice (ecografia, computer tomografia, rezonanța magnetică) decelează scăderea dimensiunilor renale.

Evoluția coincide cu stadiile insuficienței renale cronice:

- stadiul subclinic: latentă, asimptomatică;
- stadiul clinic:
  - → compensare deplină: afectarea renală este evidențiată în probele de încărcare (de suprasolicitare);
  - → stadiul de compensare prin poliurie;
  - → compensare cu retenție azotată fixă, moderată;
- stadiul de decompensare:
  - → etapa preuremică;
  - → etapa uremică.

TIPURI ETIOPATOGENICE DE GLOMERULONEFRITE

Nefropatia cu Ig A (boala Berger)

Interesează adulții tineri, se caracterizează prin episoade hematurice macroscopice a căror apariție este precipitată de infecții respiratorii superioare. Între aceste episoade persistă hematuria microscopică și proteinuria redusă. Poate progresa spre insuficiență renală cronică. Biopsia renală evidențiază o glomerulonefrită proliferativă mezangială focală sau difuză, cu depozite de Ig A.

Nefropatia din purpura Henoch - Schönlein

Afectează predominent copiii: erupție purpurică interesând membrele inferioare și fesele, artralgii, dureri abdominale ce apar episodic alături de hematurie și proteinurie minimă. La nivel renal se găsesc leziuni de necroză segmentară glomerulară și depozite fibrinoide, care sunt semnul vasculitei sistemice și care nu se întâlnesc în boala Berger. Evoluează foarte rar către insuficiență renală.

Nefropatia din sindromul hemolitic - uremic la copil și purpura trombotică trombocitopenică la adult

Se caracterizează printr-o hemoliză intravenoasă determinată de obicei de infecții virale, ceea ce conduce la fragmentarea hematiilor, depunerea de depozite de fibrină în vasele mici și trombocitopenie. Pacienții prezintă oligurie, hematurie și uremie, la adulți fiind frecvente complicațiile neurologice și insuficiența multiplă de organ.

Nefropatia diabetică

Este complicația diabetului zaharat de tip I, insulinodependent, și a diabetului de tip II, noninsulinodependent, care apare la 30% din bolnavi și evoluează spre sindrom nefrotic și insuficiență renală cronică. Microangiopatia renală diabetică evoluează spre glomeruloscleroză cu îngroșarea membranei bazale și creșterea masei mezangiale.

Nefropatia din sclerodermie: se constată îngroşarea marcată a intimei arteriale şi leziuni glomerulare ischemice, cu aspect histologic superpozabil cu hipertensiunea arterială malignă.

Nefropatia din siclemie: se întâlneşte necroza corticală renală prin vasculopatie ocluzivă sau glomerulopatie specifică şi se poate însoţi de hematurie.

Nefropatia din poliarterita nodoasă

Necroza segmentară şi depozitele fibrinoide din arterele de calibru mediu, asociate trombozelor intraluminale, determină infarcte multiple de organ. Infarctele renale se manifestă prin hematurie, dureri lombare şi hipertensiune arterială. Poliarterita microscopică interesează arteriolele şi capilarele din rinichi, piele, plămâni. Insuficienţa renală este progresivă, există hematurie microscopică şi proteinurie şi se pot decela anticorpi ANCA (anticorpi anticitoplasmă a neutrofilelor).

Nefropatia din granulomatoza Wegener: afectarea renală se produce în cadrul vasculitei sistemice. Se formează granuloame şi necroze la nivelul aparatului respirator (perforaţii de sept nazal, sinuzită, hemoptizii, infiltrate pulmonare), ocular, cutanat, neurologic şi renal: glomerulonefrită cu microhematurie şi proteinurie. Anticorpii ANCA sunt prezenţi în titruri mari.

Glomerulonefrita cu modificări minime: este mai frecventă la sexul masculin şi este cauza comună a sindromului nefrotic la copil. Biopsia renală în microscopie optică poate fi normală, dar în microscopie electronică se observă fuziunea proceselor podocitare ale celulelor epiteliale. Lipsesc hipertensiunea, hematuria, proteinuria neselectivă şi prognosticul este excelent. Evoluează cu scăderea valorilor complementului.

Glomerulonefrita membranoasă este cauza cea mai frecventă de sindrom nefrotic la adult. Se caracterizează prin prezenţa de depozite granulare subepiteliale intramembranoase. Aspectul clinic este de sindrom nefrotic, cu sau fără hipertensiune şi hematurie.

Glomerulonefrita difuză proliferativă endocapilară apare post infecţie streptocică, la 10-21 de zile. Sindromul nefritic acut cu edeme, hipertensiune, hematurie, oligurie evoluează rar spre insuficienţă renală acută. Prognosticul este mai bun la copii decât la adulţi, la care există şi posibilitatea evoluţiei spre insuficienţă renală cronică.

Glomerulonefrita mezangioproliferativă este mai frecventă în emisfera sudică (Australia). Prezintă depozite de Ig A în mezangiu şi clinic hematurie, hipertensiune, proteinurie, rar evoluţie spre insuficienţă renală cronică.

Glomerulonefrita membranoproliferativă (mezangiocapilară) cu două tipuri:

- tipul **I** cu depozite subendoteliale;
- tipul **II** cu depozite în membrana bazală.

Ambele evoluează cu scăderea complementului, proteinurie până la rang nefrotic, hipertensiune, insuficiență renală cronică.

Glomerulonefrita cu scleroză și hialinoză focală și segmentară prezintă depozite de Ig M și complement C_3 și evoluează cu proteinurie, hipertensiune, insuficiență renală, uneori evoluție spre sindrom nefrotic.

Sindromul Alport este cea mai comună cauză de nefrită ereditară, mai frecventă la sexul masculin, care asociază hematurii macroscopice repetate, surditate de percepție bilaterală pentru tonurile înalte, modificări oculare (lenticonus anterior bilateral, cataractă, retinopatie pigmentară). La nivelul membranei bazale glomerulare sunt leziuni caracteristice vizibile la microscopia electronică. În special la sexul masculin, boala poate evolua spre sindrom nefrotic și insuficiență renală.

SINDROMUL NEFROTIC

Definiție: sindrom clinico-umoral care este expresia alterării permeabilității membranei bazale glomerulare, ce determină o proteinurie $\geq$ 3,5 g/1,72 m^2sc/24 ore și, consecutiv, hipoproteinemie < 6 g%, hiposerinemie < 2,5 g%, hiperlipidemie > 9 g%, hipercolesterolemie > 2,5 g‰, oligurie și edeme.

Definiția trebuie să facă distincția între sindromul nefrotic pur și impur.

Sindromul nefrotic este pur dacă se exclud următoarele elemente:

- proteinuria neselectivă;
- hematuria;
- hipertensiunea arterială;
- retenția azotată.

Prezența oricăruia dintre aceste elemente transformă sindromul nefrotic pur în sindrom nefrotic impur.

Etiologia:

- primitiv (aspecte histopatologice: cu leziuni minime, proliferativ mezangial, scleroză și hialinoză glomerulară focală, membranoasă, membranoproliferativă);
- secundar: amiloidoză, diabet zaharat, colagenoze (lupus, poliarterita nodoasă), mielom multiplu, infecțioase, mușcături de șarpe sau paianjen, înțepături de scorpion, sensibilizări la medicamente (mercur, săruri de aur, penicilamină, probenecid, litiu, rifampicină), tromboza venelor renale, pericardita cronică constrictivă, insuficiența cardiacă cronică congestivă.

Fiziopatologie

Prin membrana glomerulară afectată se produce o deperdiție de proteine (albumine, globuline). Scăderea albuminelor serice și a presiunii oncotice determină un dezechilibru la nivelul capilarului venos, cu imposibilitatea absorbției lichidelor din interstițiu și apariția edemului. Datorită scăderii volemiei eficace, va fi stimulată producerea

de renină şi aldosteron (hiperaldosteronism secundar) şi va scădea natriureza. Trombozele vasculare sunt favorizate de hiperlipidemie şi de pierderea renală de antitrombină III. La nivel renal se pierd numeroase proteine de transport, hormoni, enzime, cu importante consecinţe clinice.

Caracteristici clinice:

- debutul este insidios cu astenie, dispepsie, cefalee, ce preced cu 1-2 zile instalarea edemului;
- edem nefrotic alb, moale, variabil cu poziţia, gravitaţional, gambier şi retromaleolar la adulţi, palpebral la copii, dar şi în alte zone cu ţesut celular lax (scrot, labiile mari) şi extindere rapidă la seroasele peritoneală, pleurală, pericardică (ascită, hidrotorax, hidropericard), la vaginala testiculară sau la sinovială (hidartroză) şi viscere (edem pulmonar, cerebral, al peretelui intestinal cu simptomatologie dispeptică, diaree, greaţă, vărsături);
- pierderea proteinelor purtătoare de hormoni, enzime, metale crează un tablou carenţial complex cu anemie, hipotiroidie, topirea maselor musculare, tulburări trofice ale pielii şi fanerelor (fanere decolorate, păr friabil, unghii cu striuri albe longitudinale, cheilită angulară);
- susceptibilitate crescută la infecţii, fracturi (perturbarea metabolismului vitaminei D la nivel renal, hipocalcemie prin calciurie importantă);
- în sindromul nefrotic cu evoluţie îndelungată apar xantelasme, xantoame, xantomatoze eruptive;
- tromboze venoase: cresc factorii V, VII şi fibrinogenul şi scade antitrombina III.

Tablou urinar:

- oligurie 400-500 ml/zi;
- în absenţa insuficienţei renale, densitatea urinară creşte proporţional cu cantitatea de proteine excretate în urină;
- proteinurie peste 3,5 g/24 ore, variabilă:
  - → sindromul nefrotic pur cu proteinurie selectivă (predomină albuminuria);
  - → sindromul nefrotic impur cu proteinurie neselectivă;
  - → sindromul nefrotic ereditar: proteinuria are o importantă componentă tubulară;
- lipurie importantă cu aspect opalescent al urinei (normal 6-8 mg/24 ore, în sindromul nefrotic se ajunge la 1 g/24 ore); trebuie diferenţiată de chiluria din cancere, metastaze renale şi fibroza renală;
- colesterolul excretat în urină apare sub formă de cristale birefringente în lumina polarizată, creând apect de cruce de Malta;

- hematurie;
- leucociturie;
- cilindri hialini, grăsoşi, hematici (în sindromul nefrotic impur);
- sodiul urinar < 20 mEq/24 ore, cu inversarea raportului excretor Na+/K+.

Tabloul seric:

- proteine totale < 6 g%;
- serine < 2,5 g%;
- raportul albumine/globuline < 1;
- pozitivarea testelor de disproteinemie;
- alfa$_1$-globuline normale;
- alfa$_2$-globuline constant crescute;
- beta-globulinele cresc, dar cu scăderea siderofilinei;
- gama-globulinele scad (excepţie sindroamele nefrotice secundare din lupus, mielomul multiplu, amiloidoză);
- complementul seric normal sau scăzut;
- modificarea tabloului lipidic: lipide totale 15-20 g‰, colesterol 3-10 g‰, trigliceride > 150 mg%, cresc acizii graşi liberi, lecitina, LDL şi scade HDL-colesterolul (scăderea activităţii lipoproteinlipazei şi pierderi de apoproteine);
- creşterea VSH-ului şi a fibrinogenului;
- hiponatremie de diluţie în discrepanţă cu creşterea capitalului sodic total;
- potasiu variabil: hipopotasemie în hiperaldosteronismul secundar şi hiperpotasemie în insuficienţa renală;
- cresc ureea, acidul uric şi creatinina.

Evoluţie:

- remisiune şi vindecare completă;
- remisiune incompletă;
- cronicizare şi evoluţie spre insuficienţă renală cronică.

Complicaţii:

- pancreatite acute favorizate de hipertrigliceridemie;
- cardiovasculare: ateroscleroza accelerată, cardiopatie ischemică, tromboze, embolii pulmonare;
- metabolice: malnutriţie proteinocalorică, scăderea maselor musculare, tulburări trofice, anemie, osteoporoză şi osteomalacie;
- infecţii urinare înalte, pulmonare, cutanate, septicemii.

Sindromul nefrotic din lupusul eritematos sistemic

Poate marca debutul afecţiunii, fiind prezent în 15-75% din cazuri.

Caracteristici:

- edem moderat sau absent;

- tensiunea arterială normală;
- lipide şi colesterol normale;
- proteinurie variabilă selectivă sau neselectivă, hematurie, leucociturie, cilindrurie de toate tipurile şi dimensiunile (sediment telescopat);
- cresc gama-globulinele şi complexele imune circulante;
- prezenţa anticorpilor anti ADN dublu catenar şi scăderea complementului;
- pancitopenie sau numai anemie;
- biopsie: îngroşarea membranei bazale cu caracter segmentar, hiperplazie mezangială, depozite fibrinoide pe versantul intern al membranei bazale glomerulare („wire loop"); glomerulita focală segmentară cu „wire loop" este patognomonică pentru lupus.

Sindromul nefrotic din diabetul zaharat

Nefropatia diabetică, prezentă la 40% din bolnavi după 20 de ani de evoluţie, realizează sindromul nefrotic în stadiile IV şi V de evoluţie Mogensen; pacienţii asociază hipertensiune, sindrom dislipidemic variabil, neuropatie, retinopatie. Evoluează cu un sindrom nefrotic impur, cu hematurie, leucociturie, proteinurie variabilă cu evoluţie constantă către insuficienţă renală cronică.

Leziunile glomerulare:

- îngroşarea difuză şi neregulată a pereţilor capilari şi a membranei bazale glomerulare;
- glomeruloscleroza intercapilară Kimmelstiel-Wilson.

Sindromul nefrotic din amiloidoza renală

Reprezintă cea mai comună formă de manifestare a amiloidozei renale. Este frecvent asociată cu insuficienţa renală (insuficienţa renală cu rinichi de volum crescut). Depunerea de amiloid în alte organe determină cardiomiopatie congestivă, hepatosplenomegalie, neuropatie periferică, malabsorbţie prin depunerea amiloidului în peretele intestinal.

Ultrastructural, amiloidul constă dintr-o proteină cu aspect fibrilar şi o glicoproteină cunoscută ca amiloid P. Formele de proteine fibrilare:

- amiloidul cu lanţuri uşoare (AL) prezent în mielomul multiplu şi amiloidoza primară;
- amiloidul A (AA) în amiloidoza secundară infecţiilor cronice, artritei reumatoide şi febrei familiale mediteraneene.

Peste 50% din bolnavii cu amiloidoză probată prin biopsie ajung în ultimul stadiu de insuficienţă renală cronică în curs de un an. Datele de laborator arată proteinurie neselectivă, microhematurie, hipergamaglobulinemie, lipide şi colesterol normale sau crescute.

NEFROPATII TUBULO-INTERSTIȚIALE

Sunt afecțiuni în care leziunile inflamatorii, cu caracter localizat sau difuz, sunt situate primitiv sau predominant în interstițiul renal. Principalele leziuni sunt edemul interstițial, infiltratul celular inflamator şi fibroza la nivelul interstițiului şi tubilor renali. Se exclud interesările interstițiale secundare leziunilor glomerulare sau vasculare.

Etiologia nefropatiilor interstițiale:

- infecțioase bacteriene:
  - → cu germeni banali: pielonefrite acute şi cronice;
  - → cu germeni specifici: tuberculoză, lues, bruceloză, micoze;
- infecțioase abacteriene, reactive:
  - → infecțiilor de focar: amigdaliene, sinusale, cutanate, otice;
  - → infecțiilor generale: scarlatină, febră tifoidă, difterie, endocardită, tuberculoză extrarenală;
- toxice:
  - → nefropatia analgezică (fenacetină, aspirină);
  - → antibiotice: colimicină, polimixină, kanamicină, nitrofurantoin;
  - → plumb, cadmiu, etilenglicol (antigel);
- metabolice:
  - → hipercalcemie;
  - → nefropatie kaliopenică;
  - → hiperuricemie (gută, leucemie, limfoame, mielomul multiplu);
- imuno-alergice: boli autoimune, sensibilizări la medicamente şi alimente, rejetul de transplant renal;
- asociate nefropatiilor obstructive;
- ereditare:
- tubulopatii congenitale;
  - → sindromul Alport;
  - → maladia spongioasă a medularei renale (sindromul Cachi şi Ricci);
- în boli generale: sarcoidoză, boală de iradiere, neoplazii;
- de cauză neprecizată: nefropatia endemică balcanică.

Explorări paraclinice:

- evaluarea leucocituriei:
  - → în infecțiile urinare cu germeni banali există un paralelism între leucociturie şi bacteriurie;

- → în tuberculoza renală există leucociturie abundentă, uneori cu cilindri leucocitari, dar culturile sunt negative pe medii obişnuite (necesită cultură pe mediul Löwenstein-Jensen);
- → leucociturie total disociată de bacteriurie în nefropatia analgezică şi nefropatia lupică;

- precizarea termenului de infecţie urinară, prin studiul bacteriuriei cantitative; interpretarea bacteriuriei:
  - → > 100 000 germeni/ml – infecţie urinară;
  - → > 10 000< 100 000 germeni/ml: necesită repetarea uroculturii;
  - → < 10 000 germeni/ml urocultură negativă;
- explorări funcţionale:
  - → proba de concentrare şi diluţie a urinii: în nefropatiile tubulo-interstiţiale apare precoce hipo şi izostenuria;
  - → modificarea secreţiei PSP;
  - → modificarea excreţiei de bicarbonat, K (< 90 mEq/24 ore), Cl, Na (< 160 mEq/24 ore), pierderea constantă de Ca^{+2} în urină (> 300 mg/24 ore).

PIELONEFRITELE

Sunt nefropatii de origine microbiană care interesează primitiv structurile pielocaliceale şi ţesutul interstiţial şi secundar tubii, restul medularei şi glomerulul (evoluează de la hilul rinichiului spre corticală). Pielonefritele pot fi:

- primitive: nu există stază urinară datorită unui reper anatomic obstructiv;
- secundare, de cauză obstructivă.

Căi de propagare a infecţiei urinare:

- ascendentă, este mai frecventă la femei datorită unor condiţii favorizante: uretra scurtă, viaţa sexuală, sarcina (comprimă ureterul drept, cu stază crescută ureteropielică, imunotolerantă);
- descendentă (hematogenă): germeni de la diverse focare cu localizare sistemică se fixează ulterior la nivelul interstiţiului renal;
- limfatică, implicată în propagarea infecţiilor urinare inferioare şi genitale la nivel tubulo-interstiţial.

Factori favorizanţi:

- staza urinară;
- tulburări dinamice în evacuarea vezicii urinare;
- refluxul vezico-ureteral;
- graviditatea;
- diabetul zaharat;

- guta;
- nefrocalcinoza;
- abuzul unor medicamente: hormoni glucocorticoizi, imunosupresoare, fenacetină;
- iradieri pentru diverse neoplazii;
- manopere invazive asupra aparatului urinar (puncții, cateterisme);
- deficite imunologice serologice sau celulare.

PIELONEFRITA ACUTĂ

Tablou clinic:

- debut acut cu febră (39^0 - 40^0 C), frisoane, transpirații, cefalee, vărsături, dureri lombare uni sau bilaterale, cu caracter colicativ sau surde (la vârstnici sunt frecvente durerile abdominale), ce alterează rapid starea generală a bolnavilor;
- la palpare se constată sensibilitatea punctelor dureroase anterioare şi posterioare, mărirea de volum a rinichilor, manevra Giordano pozitivă bilateral;
- semne de inflamație vezicală cu polakiurie, disurie, nicturie.

Examene paraclinice:

- examenul urinar:
  - → proteinurie tubulară < 2 g/24 ore;
  - → leucocituric abundentă, predomină asupra hematuriei, cu cilindri leucocitari (raportul hematii/leucocite < 1, raportul cilindri hematici/cilindri leucocitari < 1);
  - → bacteriurie semnificativă > 100 000 germeni/ml;
- examenul sangvin:
  - → sindrom inflamator: creşterea VSH, leucocitoză cu neutrofilie;
  - → cresc moderat şi tranzitor ureea, acidul uric, creatinina;
  - → alterarea probei de concentrație;
- urografia intravenoasă: rinichi crescut de volum, hipotonie caliceală şi bazinetală.
- ecografia;
- computer tomografia;
- rezonanta magnetică.

Inv. 351232
B... U.M.F. IAŞI
Cota III 91247

Evoluție:

- vindecare 80%;
- cronicizare 10%;
- deces (bătrâni) 10%.

Complicaţii:

- insuficienţa renală acută;
- necroza papilară;
- pionefroza;
- flegmon perinefretic (edem lombar cu aspect de coajă de portocală, împăstare la palpare);
- septicemie.

PIELONEFRITA CRONICĂ

Cea mai frecventă boală renală caracterizată prin afectarea asimetrică a celor doi rinichi. Tabloul clinic este de multe ori atipic şi evoluţia inegală.

Boala este mai frecventă la femei care prezintă un sindrom asteno-nevrotic sau dispeptic (cefalee, astenie, comportament capricios, dispnee de efort, pusee febrile neexplicabile). La instalarea insuficienţei renale cronice apare astenia.

La examenul clinic se decelează puncte dureroase lombare sau anterioare uni sau bilateral. Durerile micţionale au iradiere ascendentă la nivel lombar, ceea ce demască refluxul vezico-ureteral. Tardiv apar tulburări de diureză caracteristice insuficienţei renale cronice. Hipertensiunea arterială este prezentă la 1/3 din cazuri. Hematuria şi edemele pledează pentru altă etiologie decât cea pielonefritică.

Explorări paraclinice

Sindromul sangvin:

- sindrom inflamator: creşterea VSH, leucocitoză, hipergamaglobulinemie;
- anemie moderată de origine infecţioasă şi, după instalarea insuficienţei renale, anemie severă;
- acidoză hipercloremică şi hiponatremică prin pierderea de sodiu.

Sindromul urinar:

- proteinurie variabilă între 1,5-2 g/24 ore, electroforeza evidenţiind proteine de tip tubular sau mixt;
- leucociturie variabilă între 10 000-30 000/leucocite/ml/minut cu cilindri leucocitari;
- apariţia unor leucocite particulare, de culoare cenuşiu-metalică (celulele Stemheimer Malbin); pot fi evidenţiate mai bine prin coloraţie cu violet de genţiana sau verde de safranină; nu sunt specifice pentru pielonefrita cronică, apar, în general, în urina hipotonă;
- pentru a evidenţia bacteriuria semnificativă se fac uroculturi repetate; se pot evidenţia bacterii învelite în antcorpi;
- prin agresiunea asupra tubilor renali, capacitatea de concentrare este precoce afectată;

- filtrarea glomerulară rămâne multă vreme normală.

Imagistica renală

Examenul ecografic evidențiază rinichi inegali, cu contur neregulat, parenchim renal micșorat și accentuarea ecogenității medulare în procesele inflamatorii patente. Dacă pielonefrita interesează electiv un rinichi, acesta apare micșorat de volum și cu ecodensitate crescută.

Examenul radiologic (urografia intravenoasă):

- modificări ale dimensiunilor renale (rinichi de dimensiuni diferite);
- anomalii de contur (rinichi boselat);
- modificări ale zonei pielocaliceale: calice în „tampon de tren", aplatizate, deformate „în măciucă" sau „frunză veștedă";
- scăderea indicelui de corticalitate Hodson (normal ≥ 2 cm); acest indice semnifică distanța de la limita calicelor mici până la marginea rinichiului și scade progresiv în hidronefroză și pielonefrita cronică;
- evidențierea necrozei papilare sub forma unui calice bombat, în formă de „măciucă", „ciupercă", „farfurie" (necroza papilară apare în nefropatia gutoasă, analgezică și în diabetul zaharat).

PIELONEFRITA XANTOGRANULOMATOASĂ

Boala apare la orice vârstă, cu maximum în decadele V-VIII, fiind caracterizată anatomopatologic prin prezența unui țesut de granulație de colorație galben-portocalie, afecțiunea interesând un singur rinichi și, mai frecvent, la sexul feminin. Se caracterizează clinic prin dureri lombare, febră, astenie, anorexie, pierdere în greutate. Peste jumătate din bolnavi au nefromegalie evidentă la examenul clinic, fiind asociată cu hipertensiune arterială, diabet zaharat, litiază renală.

Examenele paraclinice evidențiază hematurie, leucociturie, infecție urinară, markerii inflamației nespecifice crecuți în ser, hiperglicemie.

Ecografia arată creșterea în dimensiuni a rinichiului, cu zone hipoecogene în parenchim și dilatarea calicelor cu eventuala prezență a calculilor.

Computer tomografia și rezonanța magnetică atestă structura neomogenă a parenchimului renal, cu zone granulomatoase, cu contur neregulat, iar la angiografie se dovedesc avasculare sau hipovasculare. Urografic, rinichiul pielonefritei xantomatoase apare cel mai adesea ca rinichi mut.

TUBULOPATII CONGENITALE

Acidoza tubulară renală (ATR) include un grup de anomalii funcționale caracterizate prin defect în secreția ionilor de H+ în nefronul distal sau de reabsorbție a bicarbonaților proximal.

Consecințe: acidoza metabolică cronică, depleția de potasiu, nefrocalcinoză, rahitism sau osteomalacie.

Tipul I (acidoza tubulară renală distală) este familială, în asociație cu alte anomalii genetice, sau izolată, ca afecțiune cu transmitere autosomal dominantă. Cazurile sporadice pot fi primitive sau secundare sindromului Sjögren, tratamentului cu litiu sau amfotericină B, transplantului renal, nefrocalcinozei, bolii chistice a medularei sau obstrucției cronice.

Hipokaliemia produce slăbiciune musculară, hiporeflexie și paralizie. Hipercalcemia determină litiază calcică sau nefrocalcinoză. Crește excreția calciului și scade excreția citratului. Afecțiunea poate evolua către insuficiență renală cronică.

Tipul I este confirmat prin testul de încărcare cu un acid: clorura de amoniu 100 mg/kg, administrată oral, determină la normali o reducere a pH-ului urinar sub 5,2, în interval de 3-6 ore. În tipul I al ATR pH-ul urinar rămâne la valori de peste 6.

Tipul II (acidoza tubulară renală proximală) se caracterizează prin scăderea capacității de reabsorbție a bicarbonatului de către tubul proximal, determinând creșterea pH-ului urinar peste 7, la valori normale ale bicarbonatului plasmatic. Deficitul însoțește o serie de boli ereditare precum sindromul Fanconi, intoleranța ereditară la fructoză, boala Wilson, sindromul Lowe și poate apare secundar mielomului multiplu, deficienței de vitamina D, transplantului renal și intoxicației cu metale grele, tratament cu acetazolamidă, sulfonamide, tetraciclină și streptozocin.

Diagnosticul se stabilește prin testul încărcării cu bicarbonat (perfuzie intravenoasă cu bicarbonat sau administrare orală) pentru a obține o creștere a bicarbonatului plasmatic. În ATR tip II, bicarbonatul va crește în urină înainte de creșterea plasmatică, consecința acidozei metabolice cronice, contracției volumului plasmatic și hipokaliemiei.

Tipul III este forma cea mai rară și are caracteristici combinate între tipul I și tipul II.

Tipul IV se caracterizează prin deficitul sau absența răspunsului la aldosteron la nivelul tubului distal, ceea ce determină reducerea excreției de potasiu, producând hiperkalimie, care la rândul ei reduce producția de amoniac și excreția acizilor de către rinichi. pH-ul urinar este normal.

Afecțiunea este de regulă asimptomatică, cu excepția situațiilor de hiperkaliemie, când apar aritmii cardiace și paralizie.

Diagnosticul se stabilește pe baza nivelelor plasmatice scăzute ale aldosteronului și scăderii excreției urinare de potasiu.

Diabetul renal glicozuric

Este o afecțiune ce apare izolat, cu transmitere autosomală (dominantă sau recesivă), sau în asociație cu alte afecțiuni tubulare renale: acidoza tubulară renală și aminoaciduria. Glicozuria renală este asimptomatică și cu evoluție benignă și

apare în condiţiile unei glicemii normale sau scăzute. O parte din cazuri vor dezvolta diabet zaharat.

Diabetul insipid nefrogenic

Boala apare legată de cromosomul X, cu transmitere recesivă. Bărbaţii afectaţi nu răspund la administrarea de ADH. Femeile heterozigote au răspuns deficitar sau normal la ADH, datorită absenţei răspunsului tubului renal distal la ADH-ul secretat normal. Bolnavii prezintă polidipsie, poliurie, cu eliminarea unei urini hipotone (densitatea aproximativ 1010, osmolaritatea < 200 mOsm/L, osmolaritatea urinară/osmolaritatea plasmatică < 1). Funcţia glomerulară este normală.

Boala apare la nou născut determinând deshidratare şi hipernatremie, febră, vărsături şi convulsii. Cu timpul, în absenţa stabilirii diagnosticului, apare afectarea cerebrală cu retard mental.

Sindroame ale diabetului insipid renal apar şi în afecţiunile ce interesează medulara: boala chistică medulară sau boala polichistică, nefropatia siclemiei, amiloidozei, mielomului multiplu, nefropatia kaliopenică, hipocalcemică sau analgezică. Diagnosticul se stabileşte prin testul de sevraj al apei. La suprimarea aportului hidric, osmolaritatea urinară maximă este foarte scăzută (< 800 mOsm/kg) şi creşterea ei după administrarea de ADH exogen este redusă la < 50 mOsm/kg.

Sindromul Bartter

Asociază hiperaldosteronism, hipokaliemie, hiperreninemie, în prezenţa unei tensiuni arteriale normale, datorită unui defect la nivelul ansei Henle, porţiunea groasă şi al nefronului distal, cu pierderi ale Na, Cl, K, care determină hiperplazia aparatului juxtaglomerular, hiperreninemia şi hiperaldosteronismul. Copiii afectaţi au retard staturo-ponderal, slăbiciune musculară, poliurie şi polidipsie.

Sindromul Liddle (pseudohiperaldosteronismul) se transmite autosomal dominant şi se caracterizează prin pierdere de potasiu, hipertensiune arterială, alcaloză hipopotasemică, incapacitatea rinichiului de a conserva potasiul, datorită scăderii secreţiei de aldosteron. Pacienţii prezintă hipertensiune arterială, cefalee, parestezii, tetanie, poliurie, polidipsie.

Boala chistică

Se caracterizează prin dezvoltarea unuia sau mai multor chişti, cu diametrul între 1 şi 10 cm.

Boala polichistică renală cu transmitere autosomal dominantă la adult

Debutul bolii este la vârsta adultă prin durere lombară sau disconfort, hematurie, infecţie şi colici prin nefrolitiază. În 33% din cazuri coexistă chişti hepatici şi în 10-22% anevrisme intracraniene asociate. Hipertensiunea este prezentă la 50% din bolnavi în momentul diagnosticului. Sindromul urinar: proteinurie moderată, hematurie, piurie în absenţa infecţiei bacteriene. La examenul clinic se palpează rinichii măriţi de volum şi cu suprafaţa boselată. Ecografia şi computer tomografia eviden-

ţiază microchisturile, iar la urografia intravenoasă şi explorarea scintigrafică aspectul lacunar multiplu.

Boala chistică medulară

Boală genetică sau congenitală cu transmitere autosomal dominantă sau recesivă, caracterizată prin pierderi de sodiu şi poliurie prin diabet insipid nefrogen. Evoluţia este către insuficienţă renală cronică.

Rinichiul cu medulara spongioasă

Boala este caracterizată prin ectazia tubilor colectori. Este asimptomatică în absenţa complicaţiilor: litiaza, infecţia, hematuria, nefrocalcinoza şi ATR tip I. Se asociază mai frecvent cu sindromul Ehlers-Danlos, hemihipertrofia congenitală şi sindromul Beckwith-Wiedemann (macroglosie, hernie ombilicală, hipoglicemie).

Rahitismul vitamino D-rezistent

Rahitismul renal hipofosfatemic, cu transmitere legată de cromosomul X, se caracterizează printr-un deficit izolat al reabsorbţiei tubulare a fosfaţilor, care antrenează un deficit în mineralizarea osului, cu creştere lentă, rahitism şi nanism. Laboratorul evidenţiază: calciul seric normal, fosfatul seric scăzut, parathormonul seric normal sau foarte uşor crescut. Rahitismul hipofosfatemic vitamino D-rezistent răspunde la doze mari de vitamina D şi la aportul de fosfaţi.

Pseudohipoparatiroidismul

Este un defect tubular cu răspuns redus la parathormon, legat de cromosomul X, cu penetraţie variabilă. După perfuzia cu parathormon, nu apare creşterea normală a AMP-ului ciclic în urină. Clinic se prezintă sub 3 forme:

- forma completă cu retard statural şi mental, strabism, cataractă, calcificări subcutanate, tendinoase, articulare, scurtarea metacarpienelor şi metatarsienelor IV şi V, tetanie, crampe musculare, crize comiţiale, hiperfosfatemie, hipocalcemie, parathormon seric crescut;
- prezenţa izolată a caracterelor fenotipice, dar fără anomalii biochimice se numeşte pseudo pseudohipoparatiroidism;
- absenţa semnelor şi simptomelor clinice, cu prezenţa anomaliilor biochimice.

Sindromul Toni Débré Fanconi

Este o tubulopatie complexă caracterizată prin glicozurie, fosfaturie, aminoacidurie, bicarbonaturie, calciurie, kaliurie, acidoză tubulară renală şi proteinurie tubulară, poliurie vasopresin-rezistentă, rahitism, osteoporoză, întârziere psihosomatică, hipokaliemie cu slăbiciune musculară. Poate însoţi alte sindroame congenitale (tirozinemia, galactozemia, glicogenoza, intoleranţa la fructoză, sindromul nefrotic congenital) sau poate fi dobândit (tromboză de venă renală, sindrom Sjögren, hiperparatiroidism, sindrom nefrotic, carcinom pancreatic, după transplant renal).

Sindromul oculocerebrorenal Löwe este o formă incompletă a sindromului Fanconi, care se caracterizează prin cataractă, glaucom, retard mental, hipotonie musculară, areflexie. Este o tulburare congenitală a metabolismului inozitol-fosfatului.

NEFROPATII VASCULARE

Leziunile ischemice renale depind de sediu, viteza, severitatea şi durata compromiterii vasculare. Manifestările clinice au un spectru larg:: infarct însoţit de durere, insuficienţă renală acută, scăderea filtrării glomerulare, hematurie, deficite tubulare, hipertensiune arterială mediată reninic.

Nefroangioscleroza benignă

Nefroangioscleroza benignă este o afectare renală de origine vasculară apărută la un vechi hipertensiv, de regulă după vârsta de 60 de ani, când hipertensiunea evoluează de cel puţin 10 ani. Pacientul prezintă semne de ateroscleroză generalizată la nivel:

- retinian (artere sinuoase, cu reflex median lărgit, la examenul fundului de ochi);
- coronarian (evidenţiabil prin electrocardiografie şi coronarografie);
- periferic (diagnostic oscilometric şi arteriografic).

Modificări urinare:

- polakiurie nocturnă;
- proteinurie discretă (0,5-2 g/24 ore), hematurie, leucociturie, cilindrurie;
- filtrarea glomerulară este mult timp conservată, scad fluxul plasmatic renal şi fracţia de filtrare (25-30%).

Nefroangioscleroza malignă

Diagnosticul se stabileşte pe următoarele criterii:

- alterare foarte rapidă a funcţiei renale;
- mai frecventă la sexul masculin, în jurul vârstei de 40 de ani;
- hipertensiune arterială severă, cu valori ale tensiunii arteriale diastolice > 130 mm Hg;
- fundul de ochi de gradul III sau IV (retinopatie şi neuropatie papilară);
- semne de hipertrofie şi insuficienţă ventriculară stângă (zgomot de galop);
- encefalopatie hipertensivă (cefalee intensă, amauroză, vertij, vărsături).

Examenul paraclinic:

- proteinurie moderată, hematurie micro sau macroscopică, cilindri granuloşi şi hialini;
- VSH mult crescut;
- creatinina crescută, scăderea clearance-ului creatininei;

- anemie hemolitică microangiopatică (hemoliză mecanică): haptoglobina scăzută;
- coagulare intravasculară diseminată (prezența produșilor de degradare ai fibrinei).

Din punct de vedere anatomo-patologic, macroscopic rinichii sunt micropichetați (aspect de "pișcături de purice"), iar microscopic se observă necroza fibrinoidă și endarterita hiperplazică.

Evoluția este nefavorabilă, cu deces în 2-5 ani; transplantul renal nu ameliorează semnificativ prognosticul.

Maladia tromboembolică a arterei renale se complică cu infarctul renal.

Clinic, se recunoaște prin asocierea dintre durerea lombară violentă (colicativă, cu iradiere tipică) cu vărsături, meteorism și hipertensiune arterială. Pacienții prezintă proteinurie, hematurie, creșterea LDH și ASAT.

Diagnosticul este susținut de ecografie, arteriografie și urografia intravenoasă.

Stenoza arterei renale este cauza principală a hipertensiunii renovasculare. Are drept cauze principale boala aterosclerotică, mai frecventă la bărbați peste 60 de ani care prezintă și retinopatie avansată, sau displazia fibromusculară (1/3 din cazuri), mai frecventă la femeile sub 45 de ani. Diagnosticul este argumentat de creșterea activității reninemice plasmatice și explorarea arteriografică (angiografia cu substracție digitală).

Tromboza venei renale evoluează cu două tablouri clinice distincte:

- tromboza acută (infarctul renal venos): evoluează cu insuficiență renală acută, spre exitus;
- tromboza cronică: secundar apare un sindrom nefrotic cu proteinurie și hematurie importante.

Apare în neoplasme cu invazia venei renale, neoplasme retroperitoneale, sarcină, contracepție orală, traumatisme, sindroame nefrotice, deshidratare, trombocitoză, poliglobulie.

Sindromul hemolitic și uremic Gasser evoluează cu insuficiență renală acută, anemie hemolitică microangiopatică, trombocitopenie, diaree sangvinolentă, dureri abdominale. Se caracterizează prin depunerea de fibrină la nivelul vaselor mici.

Toxemia de sarcină evoluează cu insuficiență renală acută, proteinurie, edeme, retenție sodată, coagulopatie de consum.

Nefropatia vasculară drepanocitară conduce la siclizare în vasele medulare renale, infarcte corticale, necroză papilară, tubulopatie, sindrom nefrotic, insuficiență renală cronică.

CANCERUL RENAL

Tumorile renale reprezintă 3% din totalul tumorilor maligne (66% la bărbaţi şi 34% la femei), cu frecvenţă maximă între 50-70 ani. Diagnosticul este fortuit, prin ecografie, în 40% din cazuri.

Tumorile maligne primitive ale parenchimului renal se pot clasifica din punct de vedere **histologic**:

- epiteliale (adenocarcinoame), 90%: hipernefrom (tumora Grawitz, tumora cu celule clare), mai frecventă la adult
- adenosarcoame: tumora Wilms (nefroblastomul), mai frecventă la copil;
- leiomiosarcoame 1%;
- limfoame renale primitive (rare);
- carcinoidul primitiv al rinichiului (excepţional);
- tumori compuse: fibromiolipom + sarcom + adenocarcinom (tumora Riopelle).

Factori de risc:

- incidenţa creşte paralel cu vârsta;
- factorul genetic: forme familiale şi asocierea cu sindromul Hippel-Lindau (angiomatoză retiniană);
- regiunea geografică: mai frecvent în Europa de Nord, SUA, Franţa;
- profesional: industria azbestului şi cauciucului, expunerea la amine aromatice;
- radiaţiile ionizante.

Sindromul caracteristic:

- durerea lombară ce poate avea intensităţi diferite, de la durere surdă până la colică (50%);
- hematurie totală, intermitentă, capricioasă, fără simptome vezicale asociate, indoloră, spontană, izolată (50%);
- simptome generale: alterarea stării generale, astenie, anorexie, slăbire în greutate, febră, hiperdiaforeză, hipertensiune;
- examen fizic:
  - → tumora palpabilă cu contact lombar, rezistenţă dură, suprafaţă neregulată;
  - → varicocel drept semn de tumoră renală dreaptă (20%);
  - → sindrom metastatic: formaţiune pulmonară, fractură patologică, metastază cerebrală cu hemiplegie;
- sindroame paraneoplazice: anemie, poliglobulie, hipercalcemie, hepatomegalie nemetastatică (sindrom Stauffer), sindrom Cushing, amiloidoză, galactoree.

Imagistica renală:

- ecografia: evidenţiază o masă solidă cu ecogenitate asemănătoare parenchimului, dar cu plaje transonice de necroză;
- la urografia intravenoasă se decelează semne tumorale:
  - → modificarea dimensiunilor (rinichi, cavităţi pielocaliceale);
  - → compresiuni, deplasări, amputări din conturul pielonului;
  - → modificări ureterale (devieri, ancoşă marginală);
  - → semne de invazie (lacune, amputaţie, rigiditate a căilor urinare);
- angiografia, aortografia, cavografia (mai ales pentru rinichiul drept), flebografia selectivă de venă renală;
- retropneumoperitoneu: conturează bine grosimea parenchimului renal;
- tomografia computerizată;
- arteriografia renală.

Celelalte explorări evidenţiază: creşterea VSH, leucocitoză cu eozinofilie, reacţie leucemoidă paraneoplazică, poliglobulie prin exces de eritropoietină, hematurie şi eliminare de celule neoplazice în urină.

Evoluţia este de aproximativ 3 ani pentru tumora Wilms şi 4-10 ani pentru tumora Grawitz. În timp apar metastaze (pulmonare, osoase), este invadată cava, aorta şi spaţiul retroperitoneal.

CANCERUL VEZICAL

Cancerul vezical reprezintă 3% din totalul deceselor prin tumori maligne. Vârsta medie de apariţie este peste 50 de ani (80% la bărbaţi şi 20% la femei).

Factori de risc:

- expuneri profesionale la 2-naftilamină şi benzen;
- fumatul;
- droguri: fenacetina şi alte antiinflamatoare nesteroidiene, ciclofosfamidă;
- inflamaţii cronice;
- consumul de zaharină şi ciclamaţi (experimental);
- schistosomiaza pentru carcinomul scuamos.

Tabloul clinic este dominat de hematuria indoloră sau dureroasă, însoţită de polakiurie, disurie.

Investigaţiile utile sunt: creatinina, ureea, acidul uric, sumarul de urină şi urocultura, urografia intravenoasă, ecografia, pielografia retrogradă, cistoscopia cu citologie.

Supravieţuirea la 5 ani este de 80% în absenţa invaziei musculare şi 5% în prezenţa metastazelor.

ADENOCARCINOMUL DE PROSTATĂ

Reprezintă 7% din carcinoamele bărbatului, dar după vârsta de 80 de ani procentul creşte la 80%.

Tumora poate fi asimptomatică, depistată prin tuşeu rectal sau ecografie, sau manifestă prin: prostatism, hematurie, dureri lombosacrate, elemente de invazie metastatică, obstrucţie urinară şi anurie.

Investigaţii paraclinice:

- creşterea titrului seric al antigenului specific prostatic (PSA);
- biopsia prostatică transrectală sau transuretrală endoscopică;
- fosfataza acidă crescută în prezenţa metastazelor osoase;
- ecografia şi computer tomografia.

Supravieţuirea la 10 ani:

- tumori limitate la prostată: egală cu a populaţiei generale;
- prindere ganglionară: 60%;
- invazie locală: 35%;
- metastaze la distanţă: în medie 2,5 ani.

SINDROMUL CLINIC DIN LITIAZA RENO-URINARĂ

Litiaza cu calculi mari este frecvent asimptomatică sau paucisimptomatică, iar cea cu calculi mici este frecvent zgomotoasă, deoarece calculii mici au capacitatea de a migra, de a irita peretele ureterului şi de a genera colici.

Colica renală – caracteristici:

- durere lombară apărută brusc, lancinantă, creşte rapid în intensitate, cu senzaţie de sfâşiere, strivire;
- condiţii de apariţie: efort fizic, vibraţii (mers pe teren accidentat), restricţie hidrică sau aport lichidian crescut;
- bolnav foarte agitat, fără poziţie antalgică;
- durerea iradiază anterior în flanc, fosa iliacă, organele genitale externe, faţa internă a coapsei;
- elemente de însoţire: greaţă, vărsături, bradicardie, creşterea tensiunii arteriale diastolice, meteorism, semne subocluzive, semne urinare reflexe (polakiurie, disurie, tenesme, hematurie).

Litiaza localizată la nivelul vezicii urinare se caracterizează prin tenesme şi hematurie, iar la nivelul uretrei prin întreruperea bruscă şi intermitentă a jetului urinar.

Compoziţia calculilor

Litiaza calcică (cei mai frecvenţi calculi radioopaci) este alcătuită din oxalat de calciu, fosfat de calciu, amestec fosfat – oxalat de calciu şi are drept cauze: hipercalcemia idiopatică, hipercalciuria, deshidratări (expunere la temperaturi crescute), acidoza tubulară, boala spongioasă a medularei renale.

Litiaza urică este radiotransparentă, evidenţiabilă la examenul ecografic şi urografia intravenoasă şi are drept cauze: hiperuricemia, guta, tratamentul prelungit cu diuretice, dieta bogată în proteine, pH-ul urinar scăzut.

Litiaza prin fosfaţi amoniaco-magnezieni este cu calculi radioopaci, un rol favorizant având: pH-ul urinar crescut, staza urinară, infecţiile de tract urinar.

Explorări necesare în litiaza reno-urinară:

- calcemie, fosforemie, acid uric;
- ecografie: imagine tipică pentru calculi > 5 mm;
- radiografia renală simplă pentru calculii radioopaci;
- radiografia de profil: proiecţia calculului pe coloana vertebrală lombară, spre deosebire de calculii biliari care se proiectează anterior coloanei, în vecinătatea peretelui abdominal anterior;
- urografia intravenoasă: lacuna realizată de calcul, prezenţa cauzelor favorizante (malformaţii, tuberculoză, strictură ureterală, boala Ormond), excreţia deficitară a substanţei de contrast;
- studiul sedimentului urinar şi urocultura;
- proba cu PSP, clearance-ul de uree şi creatinină.

Complicaţii:

- infecţii urinare asociate litiazei;
- hematurie;
- uropatie obstructivă la diferite nivele ale aparatului urinar: hidrocalicoză, hidronefroza bazinetului, ureterohidronefroza.

INSUFICIENŢA RENALĂ

Insuficienţa renală este incapacitatea rinichiului de a menţine constante volumul şi compoziţia mediului intern. Cel mai important indicator este creatinina serică > 1,3 mg%.

INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ

Date generale

Definiție: expresia clinică și umorală a întreruperii bruște și potențial reversibile a funcției renale, pe un rinichi anterior indemn. Determină apariția unor semne și simptome reflectând pierderea funcțiilor reglatoare, excretorii și endocrine ale rinichiului. Deteriorarea rapidă a funcțiilor renale va conduce la scăderea filtrării glomerulare, ce va determina retenția azotată (creșterea ureei, creatininei, acidului uric și fosfaților).

Insuficiența renală acută se poate instala pe un rinichi sănătos sau pe o insuficiență renală stabilă preexistentă. În prezent, se consideră că insuficiența renală acută este potențial reversibilă în maximum 3 luni de la debut.

Funcțiile reglatoare:

- incapacitatea reglării volemiei conduce la edem, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă cronică;
- pierderea funcției de reglare a compoziției sângelui conduce la hiperpotasemie, acidoză metabolică, hiperfosfatemie.

Funcția excretorie:

- creșterea concentrației plasmatice a substanțelor excretate specific de rinichi (concentrația ureei sangvine și a creatininei);
- valoarea creatininei depinde de masa musculară a individului;
- ureea derivă din catabolismul proteic (din 3g proteine rezultă 1g uree);
- în insuficiența renală acută ureea crește cu 10-15 mg%/zi.

Caracteristicile insuficienței renale acute:

- debut întotdeauna recent, frecvent acut;
- lipsește trecutul de suferință renală;
- apariția complicațiilor severe legate de boala ce a provocat insuficiența renală acută;
- evoluție spre vindecare în timp variabil, spontan sau sub tratament.

Clasificarea etiologică a insuficienței renale acute

Insuficiența renală acută de cauză prerenală în care rinichiul este structural normal, dar funcțional compromis:

- șocul:
  - → hipovolemic: hemoragii și arsuri, depleția hidrosalină prin vărsături sau diaree, diuretice de ansă, pancreatita, perforația de viscere, postoperator (chirurgia cardiacă, aortică, biliară), sechestrarea lichidului extracelular în cavități (peritonită, pancreatită acută, ocluzii intestinale);
  - → septic;

→ cardiogenic;
→ anafilactic.

- afecțiuni renale:
  → arteriale: vasoconstricție (sindromul hepato-renal), embolie, aterotromboză;
  → venoase: tromboza venei renale.

Cauze renale:

- necroze tubulare acute ce sumează hipovolemia și toxicitatea;
- glomerulonefrite acute;
- interesarea glomerulară în boli de sistem: endocardita infecțioasă, sindromul Henoch Schönlein, lupusul eritematos sistemic;
- boli ale vaselor mici și mijlocii: purpura trombocitopenică idiopatică, sindromul hemolitic și uremic Gasser, coagularea intravasculară diseminată, hipertensiunea arterială accelerată, sclerodermia;
- pielonefrita acută;
- nefrita tubulo-interstițială acută;
- toxice renale exogene: medicamente, etilenglicol, metale grele, substanțe alimentare;
- toxice renale endogene: hemoglobină, mioglobină, bilirubină, acid uric, proteină Bence Jones.

Cauze postrenale:

- litiaza obstructivă bilaterală sau unilaterală pe rinichi unic;
- invazia malignă a ureterului: cancer de col uterin, vezică urinară, prostată, rect;
- obstrucție la evacuarea vezicii urinare: adenom de prostată, disectazie de col vezical;
- boli retroperitoneale: fibroza retroperitoneală, disecția de aortă, limfoamele.

Patogenie

Mecanismul ischemo-hipoxic: hipotensiunea arterială prelungită (șoc operator, septic, traumatic, anafilactic, posttransfuzional, deshidratări masive, pierderi de sânge sau plasmă) conduc la scăderea semnificativă a fluxului plasmatic renal, redistribuirea circulației renale, cu scurtcircuitarea nefronilor corticali. Ischemia prelungită produce leziuni tubulare (necroză epitelială care interesează și membrana bazală).

Mecanismul nefrotoxic: insuficiența renală este produsă de eliminarea la nivel tubular a substanțelor nefrotoxice cu efect tubulotoxic direct (necroza celulelor epiteliale, membrana bazală intactă).

Mecanismul imuno-patologic: declanşat de reacţii antigen-anticorp, predominant la nivelul glomerulilor (glomerulonefrite acute) sau la nivelul tubilor (nefropatii tubulare).

Mecanismul obstructiv este produs de precipitarea tubulară de sulfamide, acid uric, mioglobină sau hemoliză intravasculară şi de obstacolele subvezicale (adenom de prostată, litiaza uretrală).

Fiziopatologie

Oligoanuria este determinată de:

- scăderea filtrării glomerulare prin vasoconstricţie intrarenală prelungită;
- alterarea celulelor tubulare, cu pierderea capacităţii de reabsorbţie selectivă la nivelul tubului (filtratul glomerular reabsorbit total în interstiţiu).

Tulburările echilibrului hidro-electrolitic şi acido-bazic:

- ureea creşte zilnic cu 20-50 mg% şi creatinina cu 1-2,5 mg%;
- hiponatremie de diluţie (lipsa eliminării lichidelor, acumularea apei metabolice, aport exogen excesiv) care conduce la edem interstiţial sau visceral;
- hiperpotasemie (deficit de excreţie, activarea metabolismului celular, acidoză) ce conduce la modificări electrocardiografice, tulburări de ritm şi de conducere;
- acidoză (absenţa eliminării urinare a 500-1000 mEq acizi, rezultaţi obişnuit din catabolism, scăderea bicarbonatului plasmatic, acumularea de sulfaţi, fosfaţi);
- hipocalcemie (consum de calciu în acidoză, hiperfosfatemie de retenţie);
- hipermagnezemie (scăderea eliminării).

Tablou clinic

1. Stadiul preanuric (etapa de instalare a leziunilor) durează 3-5 zile. Stadiul este dominat de simptomele afecţiunii ce a provocat insuficienţa renală acută.

Semnul major este oligoanuria (400-500 ml/24 ore până la 100 ml/24 ore). În insuficienţa renală acută cu diureză conservată: 800-1000 ml/24 ore.

2. Stadiul anuric (perioada de stare, a leziunilor constituite):

- instalare în 1-7 zile de la debutul simptomelor;
- durata: 5-15 zile;
- caracteristic: anuria;
- dacă se menţine o eliminare de tip oligoanuric: proteinurie redusă (0,5 g/L), Na urinar > 40 mEq/L, K < 30 mEq/L, osmolaritatea urinară ≤ osmolaritatea plasmatică, sediment sărac;
- în ser ureea creşte rapid cu 20-50 mg%/zi, ajungând la valori foarte mari (1-1,2 g%), creatinina creşte cu 0,5-1 mg%/zi, cresc acidul uric,

sodiul plasmatic, produşii de putrefacţie intestinală (indicanul > 0,8 mg‰) şi reacţia xantoproteică Becher > 25 U;

- hipoosmolaritate plasmatică (normal > 300 mOsm/l);
- hiperhidratare celulară şi extracelulară;
- K creşte cu 0,5 mEq/L (la ≥ 6,5 mEq/L se impune dializa);
- acidoza metabolică: scăderea bicarbonatului plasmatic (normal 23-27 mEq/L);
- fosfatemie crescută (normal 1,5-2,2 mEq/l);
- hipocalcemie (normal 4,5-5,5 mEq/L);
- hipermagnezemie (normal 1,3-2,2 mEq/L);
- hematologic: anemie normocromă, uneori severă (scăderea eritropoetinei, hemoliză, hemoragii digestive), leucocitoză (10.000 – 30.000/mm^3), trombocitopenie (< 150.000/mm^3): producţie insuficientă, consum prin coagulare intravasculară diseminată, acţiunea toxică a acidului guanidinsuccinic.

Simptomatologie clinică:

- manifestări digestive (inapetenţă, greaţă, vărsături, stomatoragie);
- manifestări neuropsihice: fasciculaţii, hiperreflexie;
- examenul obiectiv: semne de deshidratare, ulceraţii, parotidită, sughiţ;
- manifestări cardio-vasculare: hipertensiune arterială, insuficienţă cardiacă, tulburări de ritm, pericardită uremică, modificări electrocardiografice;
- manifestări respiratorii: dispnee, dispnee Kussmaul, dispnee Cheyne-Stokes, infecţii;
- manifestări cutanate: prurit, erupţii, sindrom hemoragipar, depozite de uraţi (aspect "pudrat cu zahăr").

3. Etapa poliurică (de reluare a diurezei)

Semne urinare:

- reluarea progresivă sau bruscă a diurezei;
- poliurie 2000-4000 ml/zi care antrenează deshidratare, pierdere de Na, K, Mg;
- scade concentraţia ureei urinare;
- hipostenurie: 300-400 mOsm/l;
- anomalii ale sedimentului urinar: proteinurie, hematurie, leucociturie.

Modificări serice biochimice şi umorale:

- retenţie azotată nemodificată în primele zile; apoi ureea şi creatinina scad prin poliurie;
- hipo sau hiperhidratare (aport exogen);
- scăderea K, Na prin diureză crescută, sau creşterea Na prin aport exogen;
- calciul scade sau creşte prin mobilizarea depozitelor tisulare;
- hematologic: corecţia lentă a anemiei, manifestări hemoragipare.

Clinic:

- scădere ponderală importantă;
- ameliorarea manifestărilor digestive;
- persistența sindromului hemoragipar și a tulburărilor de ritm;
- afecțiuni respiratorii.

4. Etapa de recuperare (vindecare):

- completă (30 zile);
- vindecare cu defect (3-12 luni).

Diagnosticul diferențial între insuficiența renală acută de cauză prerenală și renală

Parametrul studiat	IRA prerenală	IRA renală
Anamneza în favoarea rolului factorului prerenal (șoc, insuficiență hepatică)	Da	Nu
Proteinurie	Nesemnificativă	Semnificativă > 1 g/L
Hematurie	Absentă/minimă	Importantă
Leucociturie	Absentă/minimă	Importantă
Cilindrurie	Absentă/minimă	Importantă
Na	< 20 mEq/L	> 40 mEq/L
Excreția fracționată a Na	< 1%	> 1%
Osmolaritate (mOsm/L)	> 500	< 400
Raport uree urinară/uree plasmatică	> 15	< 3
Raport creatinină urinară/creatinină plasmatică	> 40	< 20

Complicații:

- infecțioase, în special pulmonare, urinare și peritonite;
- tulburări hidro-electrolitice;
- perturbarea volemiei (edem pulmonar acut, edem cerebral);
- cardiovasculare: aritmii, infarct miocardic;
- complicații hemoragice: hemoragii digestive prin ulcere de stress și gastrite;
- complicații neurologice: encefalopatia.

INSUFICIENȚA RENALĂ CRONICĂ

Definiție: ansamblul semnelor clinice și umorale ce caracterizează procesul de degradare progresivă și ireversibilă a funcțiilor renale.

Etiologie:

- nefropatii glomerulare (55%):
  - → primitive;
  - → secundare: infecțioase, asociate bolilor metabolice, tumorale și imunologice;
- nefropatii tubulointerstițiale:
  - → pielonefrită cronică, nefropatii metabolice (kaliopenică, hipercalcemică, hiperuricemică);
  - → nefropatii obstructive;
  - → nefropatia analgezică;
- nefropatii vasculare:
  - → nefroangioscleroza malignă și benignă;
  - → tromboza și embolia venelor renale;
- afectări severe ale parenchimului renal;
- anomalii congenitale: rinichiul polichistic;
- tumori renale întinse;
- afecțiuni pe rinichiul unic.

Patogenie

Teorii patogenice:

- teoria mozaicului nefronic (Oliver): în formarea urinei finale participă un mozaic de nefroni cu leziuni diferite;
- teoria nefronului intact (Becker): un număr limitat de nefroni neafectați participă la formarea urinei finale.

Fiziopatologie

Stadiul de compensare deplină (reducerea populației nefronice sub 50%): insuficiența renală se manifestă în condiții de suprasolicitare (efort fizic intens, aport hidric scăzut, aport excesiv de sare și proteine, afecțiuni intercurente). Scade clearance-ul creatininei și capacitatea de concentrare (densitate urinară < 1025).

Insuficiență renală cronică simptomatică, compensată (nefroni valizi 35-25%): pe măsură ce scade numărul de nefroni se dezvoltă noi mecanisme compensatorii: poliurie, pseudonormalurie cu retenție azotată fixă.

Insuficiența renală cronică decompensată (25-10% masa nefronică funcțională):perturbarea profundă a echilibrului aport-eliminare, cu tulburări hidroelectrolitice, hematopoetice și a majorității metaboliților.

Stadiul uremic (populație nefronică funcțională sub 10%): alterare severă a excreției deșeurilor metabolice și a reglării hidroelectrolitice și acido-bazice.

Clinica insuficienței renale cronice

1. Stadiul de compensare deplină (de suferință renală):

- scade rezerva funcțională renală, dar clinic rămâne asimptomatică;
- scade clearance-ul creatininei ≤ 70 ml / minut;
- limitarea puterii de concentrare ≤ 1022;
- creatinina și ureea plasmatică au valori normale.

2. Insuficiența renală cronică compensată are două etape:

- etapa de compensare prin poliurie:
  - → poliurie cu hipostenurie (densitate urinară 1011-1017, ajunge ușor la izostenurie 1008-1012);
  - → elemente de deshidratare extracelulară;
  - → pierderi de Na prin poliurie și regim hiposodat;
- stadiul cu retenție azotată fixă:
  - → ureea moderat crescută (50-100 mg%);
  - → creatinina 2-3 mg%;
  - → poliurie sau pseudonormalurie (1500-2000 ml/24 ore) cu densitate urinară scăzută;
  - → nicturia este obligatorie.

3. Insuficiența renală cronică decompensată:

- tabloul urinar și sangvin:
  - → densitate urinară aproape uniformă în cursul nictemerului (proba Zimnitki: colectarea urinei la fiecare micțiune și măsurarea densității nu arată diferențe între probe);
  - → retenție azotată importantă (ureea > 1,5 g‰, creatinina 3-10 mg%, uricemia 8-10mg%);
  - → retenție importantă de aminoacizi, polipeptide, produși de putrefacție intestinală;
  - → trecere rapidă de la hiperhidratare la deshidratare;
  - → sodiul: scăzut prin pierderi urinare sau crescut (aport iatrogen sau alimentar);
  - → potasiul: scăzut (vărsături, poliurie) sau crescut (în perioadele oligurice);
  - → magneziul crescut (urmarea oliguriei, administrării de purgative sau antiacide);
  - → acidoză metabolică (retenție de anioni, scăderea capacității de acidifiere la nivel tubular, pierdere urinară de bicarbonați, defect de secreție a K);
  - → metabolismul fosfocalcic: hiperfosfatemie, hipocalcemie (deficit de vitamina D, hiperparatiroidism).

4. Stadiul uremic se instalează în condiția alterării marcate a funcției renale, realizând o constelație de simptome și semne clinice, umoral-biochimice și hematologice caracteristice.

Ca urmare a disfuncției renale, o serie de "toxine" contribuie la realizarea acestui tablou complex:

- ureea și acidul uric;
- hormonii peptidici: parathormonul (PTH), gastrina, glucagonul, calcitonina;
- metaboliții purinici;
- aminele aromatice și alifatice;
- fenolii și indolii;
- compușii cu greutate moleculară medie, așa numitele "molecule medii"; aceștia împreună cu moleculele mari, de tipul ureei, sunt epurate prin hemodializă.

Manifestări hematologice

Principala manifestare este anemia normocromă și normocitară, condiționată de:

- inhibiția măduvei hematogene prin toxinele ureei;
- scăderea producției de eritropoietină;
- scăderea duratei de viață a eritrocitelor;
- pierderi de sânge la nivelul mucoaselor digestivă, respiratorie, urinară, cât și cutanat datorită disfuncției plachetare (disfuncția plachetară nu este corectată de hemodializă).

În insuficiența renală a rinichiului polichistic se secretă eritropoietină în cantitate suficientă pentru a preveni anemia.

Manifestări cardiovasculare

Bolile cardiovasculare reprezintă cea mai comună cauză de deces în insuficiența renală cronică, indiferent dacă bolnavii au fost hemodializați, dializați peritoneal sau transplantați renal.

O serie de factori agresivi ca hipertensiunea arterială, afectarea coronariană, anemia cronică, hipervolemia și deficitele nutriționale, alături de nivelele plasmatice crescute ale angiotensinei II și toxinele uremice contribuie la apariția și progresia cardiomiopatiei uremice.

Interesarea pericardică apare chiar înaintea stadiului terminal, fiind prezentă și la pacienții supuși hemodializei. Manifestările sunt durerea precordială cu caracterele specifice pericarditei și tamponada acută. Este posibilă evoluția către pericardită cronică constrictivă.

Interesarea vasculară, ateroscleroza cu evoluție rapidă, este explicată de factorii de risc metabolic asociați: hipercolesterolemie LDL, hipertrigliceridemie, scăderea HDL-colesterolului, incidența crescută a mediocalcozei Monckeberg.

Manifestări gastrointestinale

Deşi gastrinemia este crescută în uremie, secreţia gastrică bazală şi stimulată se menţine în limite normale pentru majoritatea pacienţilor. Ulcerul peptic apare mai frecvent şi se complică mai des cu hemoragie la uremici, decât la restul populaţiei.

În uremie există frecvent angiodisplazia mucoasei intestinale şi colonice, responsabilă de sângerări masive şi frecvente.

Modificări scheletice – osteodistrofia renală

Anomaliile scheletice constant întâlnite în uremie sunt consecutive bolii osoase hiperparatiroidiene, osteomalaciei şi osteoporozei.

Hiperparatiroidismul secundar apare consecutiv retenţiei fosfaţilor şi carenţei de vitamină D_3 (1,25 dihidroxi vitamină D – calcitriol). Producţia de 1,25 dihidroxivitamină D, forma activă hormonal a vitaminei D, sub acţiunea 25-hidroxi 1-alfa-hidroxilazei, este alterată datorită insuficienţei renale şi acţiunii inhibitorii asupra enzimei a concentraţiei crescute de fosfaţi. Retenţia cronică de fosfaţi apare consecutiv creşterii sintezei de parathormon şi inhibiţiei sintezei de 1,25 dihidroxi vitamina D.

Valorile plasmatice ale parathormonului sunt crescute alături de creşterea fosfatazei alcaline, reflectând creşterea activităţii osteoblaştilor, nivele normale de 25 hidroxi vitamina D, dar cu 1,25 dihidroxi vitamina D redusă consecutiv deficitului de activare a vitaminei D.

Resorbţia osoasă este crescută, coexistând cu formare osoasă (osteită fibrotică) şi deficitul de mineralizare (osteomalacie). În osteomalacie apar dureri osoase, deformare şi fracturi patologice, cu osteoscleroză regională ce interesează preferenţial osul trabecular al coloanei vertebrale.

Calcificările altor ţesuturi (corneene, tendinoase, vasculare, subcutanate) apar în condiţia creşterii concentraţiei plasmatice de fosfat.

La radiografia osoasă se constată:

- eroziuni subperiostale ce interesează falangele, ca urmare a hiperparatiroidismului;
- osteoscleroza vertebrală.

Combinaţia între lacuna de resorbţie osteoclastică şi osteomlacie realizează osteodistrofia renală. Osteomalacia şi osteopenia se caracterizează prin linii Looser, fracturi patologice, ce nu au tendinţă la vindecare.

Manifestări neurologice

Sindromul biologic uremic determină manifestări neurologice centrale şi periferice.

Encefalopatia uremică este un sindrom de disfuncţie globală a sistemului nervos central, ce rezultă prin acţiunea toxinelor uremice şi include: tulburări de memorie, concentrare, apatie, insomnie şi iritabilitate, tremurături cu aspect de flapping tremor uremic, vorbire neclară, mioclonii şi sincope.

La nivelul sistemului nervos periferic apare neuropatia mixtă senzitivo-motorie, ce are ca substrat degenerescența axonală.

Tulburări metabolice

Dieta impusă de restricția proteică poate determina malnutriție proteică. Retenția azotată cronică și acțiunea toxinelor uremice determină manifestările toxice. Creșterea creatininei și ureei până la anumite valori nu are un efect toxic, acidul uric și moleculele medii fiind responsabile pentru majoritatea manifestărilor.

Metabolismul glucidic

Asociază hiperglicemie à jeun, scăderea toleranței la glucoză și hiperinsulinism pentru majoritatea bolnavilor. Insuficiența renală cronică apărută ca rezultat al nefropatiei diabetice se însoțește de o scădere a dozei de insulină exogenă, administrată acestor bolnavi.

Metabolismul lipidelor

Profilul proaterogen al dislipidemiei uremicului asociază creșterea trigliceridelor și VLDL colesterolului, concomitent cu scăderea valorilor HDL-colesterolului.

Metabolismul hidromineral

Natriuria se menține multă vreme în limite normale, potasiul este de obicei crescut, clorul este scăzut, iar bicarbonatul plasmatic scade în jur de 20-23 mEq/L.

Diagnosticul insuficienței renale cronice se bazează pe:

- criteriul anamnestic: antecedente de maladie renală, valori crescute ale ureei și creatininei depistate la controalele anterioare;
- criteriul ecografic: rinichi de dimensiuni reduse (< 10 cm);
- criteriul radiologic: rinichi < 3 vertebre lombare;
- criteriul biologic: anemie normocromă normocitară și aregenerativă prin deficit de eritropoietină, hipocalcemie prin carența de vitamina D.

Excepții:

- insuficiența renală cronică cu rinichi crescuți de volum: ADPKD, amiloidoza, diabetul zaharat, hidronefroza bilaterală;
- insuficiența renală cronică cu normo sau hipercalcemie: sarcoidoza și mielomul multiplu.

Evoluția este dependentă de etiologie:

- pielonefrita cronică, rinichiul polichistic, nefroangioscleroza benignă au evoluție îndelungată;
- glomerulonefrite subacute, acute: evoluție rapidă.

Complicații:

- infecții (renale, pulmonare, septicemii);
- complicații datorate hipertensiunii;
- pericardita uremică.

„The trouble with doctors is not that they don't know enough, but that they don't see enough."
D. J. Corrigan

SEMIOLOGIA APARATULUI DIGESTIV

INTRODUCERE ÎN BOLILE DIGESTIVE

Bolile digestive reprezintă o componentă majoră a morbidității generale, ele afectând numeroși indivizi, de toate vârstele.

În S.U.A., statistici recente apreciază prezența anuală a ~ 40.000.000 bolnavi cu afecțiuni digestive care acumulează ~ 70.000.000 zile de spitalizare, realizează mai mult de 20.000.000 zile de incapacitate și 220.000 decese/an. Costurile necesare pentru rezolvarea acestui contingent de patologie se ridică la 60 miliarde de dolari/anual.

În Anglia, afecțiunile digestive realizează 1/10 decese, 1/6 internări, 2/10 din consultații iar neoplaziile cu localizare digestivă reprezintă cea mai frecventă formă de neoplazie.

Unele boli digestive îmbracă un caracter de pandemie: zilnic pe glob se înregistrează 2.000.000 bolnavi cu diaree.

FOAIA DE OBSERVAȚIE A UNUI BOLNAV CU AFECȚIUNE DIGESTIVĂ

DATELE DE ORDIN GENERAL

VÂRSTA

Vârsta influențează apariția anumitor afecțiuni digestive:

- nou-născuți, sugari, copii mici:
  - icterele nou-născutului și sugarului;
  - sindroame dispeptice, sindroame de malabsorbție;
  - afecțiuni congenitale (stenoza hipertrofică de pilor, fibroza chistică a pancreasului, megadolicocolonul congenital-boala Hirschprung, atrezia căilor biliare, glicogenoze);
- copilul preșcolar și copilul mare: boala celiacă, boli inflamatorii (boala Crohn, rectocolita ulcerohemoragică) și parazitoze intestinale, ulcere gastrice și duodenale, polipoza intestinală, colestaza familială, glicogenoze;

- adulți tineri: colon iritabil, rectocolita ulcerohemoragică, boala Crohn, manifestări digestive în cadrul sindromului imunodeficienței dobândite (AIDS), dispepsia gastrică neulceroasă, ulcerul duodenal;
- adulți de vârstă medie: boala de reflux gastro-esofagian, ulcerul gastric și duodenal, litiaza biliară și colecistita nelitiazică, hepatite acute și cronice, ciroze, sindroame de malabsorbție, pancreatite acute și cronice, cancer pancreatic;
- vârstnici: gastrită atrofică, cancer (esofagian, gastric, colonic), sindroame de malabsorbție, enterocolopatie cronică nespecifică, diverticulite, invaginație colo-colică, volvulus, colite ischemice, constipație cronică, boală hemoroidală, incontinență anală, efecte secundare medicamentoase (antiinflamatoare nesteroidiene, antiparkinsoniene).

SEXUL

Afecțiuni digestive cu androtropism: cancer (esofagian, gastric, colonic) ulcer duodenal, hemocromatoza, pancreatite acute și cronice.

Afecțiuni digestive cu ginotropism: ulcer gastric, colecistopatie cronică litiazică și nelitiazică, ciroză biliară primitivă, hepatita cronică autoimună, colon iritabil, constipație habituală.

RASA

Predispozițiile morbide diferă în funcție de apartenența rasială:

- asiatici: tuberculoza intestinală;
- japonezi: cancerul gastric;
- evrei: bolile inflamatorii intestinale;
- populația celtică: boala celiacă;
- rasele necaucaziene: intoleranța la lactoză.

PROFESIA

Persoanele care lucrează în industria alimentației și vinificației sunt predispuse la apariția steatozei hepatice și cirozei toxic-etanolice. Expunerea la policlorură de vinil predispune la apariția cancerului hepatic iar alcoolul alilic și tetraclorura de carbon la hepatite toxice.

DOMICILIUL

Patologia digestivă este mai frecventă în mediul urban decât în cel rural.

În zonele cu infecție importantă cu virus B (Asia de Sud-Est, Africa de Vest) se constată o incidență crescută a hepatitelor virale, cirozei hepatice și cancerului hepatic.

În zonele tropicale și subtropicale sunt frecvente unele parazitoze intestinale, colonice și hepatice: Entamoeba hystolitica, Balantidium coli, Fasciola hepatica.

În India și America de Sud tentativele de suicid cu substanțe alcaline sau acide conduc la creșterea incidenței leziunilor eso-gastro-duodenale.

ANAMNEZA

MOTIVELE INTERNĂRII

Cele mai frecvente simptome și semne de prezentare la medic constituie expresia sindroamelor dispeptice (în greceşte dispepsie = digestie dificilă), alături de care se individualizează durerile abdominale, tulburările de tranzit, sau simptomele și semnele generale (frisoane, febră, scădere în greutate, astenie).

ISTORICUL BOLII

Anamneza unui bolnav digestiv va insista asupra depistării simptomelor funcționale specifice, succesiunii lor în cadrul nictemerului, legăturii cu orarul meselor și natura alimentelor ingerate și cu alți factori de agravare sau ameliorare.

Există situații când un interogatoriu atent poate orienta către diagnosticul corect, în proporție de 90%, în afecțiuni ca ulcerul gastric și esofagian, refluxul gastroesofagian, hernia hiatală, constipația habituală sau poate exclude unele afecțiuni extradigestive ce se pot exprima prin simptome digestive:

- bolnavii cu embolie pulmonară pot prezenta durere epigastrică;
- pneumonia localizată în lobii inferiori, mai ales la copil, poate evolua cu simptomatologie dureroasă abdominală (junghiul Meran);
- pleurezia poate mima afecțiuni de colecist, pancreas, duoden, splină;
- în infarctul miocardic acut inferior pacientul poate prezenta durere epigastrică însoțită de greață și vărsături, cu sau fără simptoatologie cardiacă specifică;
- ateroscleroza mezenterică poate asocia dureri abdominale declanșate de efortul fizic cu tulburări de tranzit;
- insuficiența cardiacă dreaptă și globală pot prezenta simptome dispeptice;
- insuficiența renală acută și cronică se manifestă prin simptome digestive ca greață, vărsături, dureri abdominale (falsul abdomen acut din uremie);
- diareea se poate întâlni și în neuropatia vegetativă diabetică sau carența de triptofan;

- sarcina extrauterină se caracterizează prin dureri hipogastrice urmate de scurte stări de pierdere a cunoştinţei la o femeie tânără;
- hipertensiunea intracraniană prin proces expansiv intracranian (hemoragii, hematoame, tumori, chisturi) poate asocia simptome digestive cu vărsături neprecedate de greaţă.

În patologia aparatului digestiv şi a glandelor anexe suferinţa unui segment poate împrumuta simptomatologia altui segment digestiv:

- diaree abundentă se poate întâlni în suferinţele esofagiene, gastrice sau pancreatice;
- sindromul de stază duodenală sau gastrică poate fi asemănător prin manifestări cu o suferinţă bilio–pancreatică sau hepatică.

Anameza trebuie să precizeze principalele simptome, să le particularizeze ca debut, succesiune în nictemer, factori de agravare şi ameliorare şi să le încadreze în eventuale sindroame alături de semnele obiective furnizate de examenul clinic.

Există şi afecţiuni digestive care evoluează asimptomatic sau paucisimpomatic, de obicei la debut: litiaza biliară, cancerul gastric şi de colon, hepatitele cronice, cirozele hepatice.

ANTECEDENTELE PERSONALE PATOLOGICE

Afecţiunile cu semnificaţie pentru patologia ulterioară digestivă sunt: hepatitele virale sau numai antecedentele transfuzionale, bolile infecţioase (dizenterie, febră tifoidă, malarie, tuberculoză, lues), bolile renale cronice, diabetul zaharat, guta, pelagra.

ANTECEDENTELE EREDO-COLATERALE

Anamneza consemnează bolile cu potenţial familial sau cu tramsmitere ereditară (ulcer gastric şi duodenal, polipoză digestivă, megacolon congenital, diverticuloză, cancer gastric şi colonic) dar şi posibilitatea contaminării intrafamiliale, de exemplu în cazul tuberculozei şi în unele parazitoze (lambliaza, oxiuroza).

CONDIŢII DE VIAŢĂ ŞI MUNCĂ

Anchetele epidemiologice au arătat că persoanele cu un orar neregulat al meselor, care lucrează în condiţii de stress sunt predispuse la apariţia ulcerului gastric şi duodenal, colon iritabil şi rectocolită ulcerohemoragică iar alimentaţia săracă în fibre, cu un consum excesiv de carne, predispune la constipaţie cronică şi apariţia cancerului de colon. Lucrătorii din industria alimentară se îmbolnăvesc

mai frecvent de pancreatite şi hepatopatii cronice. Constipaţia cronică este mai frecventă la persoanele sedentare.

SIMPTOMATOLOGIA FUNCŢIONALĂ A APARATULUI DIGESTIV – CLASIFICARE

TULBURĂRI DE APETIT: anorexia, polifagia, polidipsia, pervertiri ale apetitului
DISPEPSIA: gastrică, bilio-duodenală, intestinală, pancreatică
METEORISMUL ABDOMINAL generat de excesul de gaze la nivelul tubului digestiv
DURERI ABDOMINALE: acute sau cronice
TULBURĂRI DE TRANZIT: esofagiene, gastrice, intestinale, colonice

TULBURĂRI DE APETIT

Prin apetit se înţelege dorinţa asociată cu plăcerea de a ingera anumite alimente, în raport cu experienţa anterioară. Prin senzaţia de foame se defineşte necesitatea imperioasă de alimentare asociată cu diverse simptome şi semne: iritabilitate, astenie, cefalee, ameţeli, crampe epigastrice.

A. TULBURĂRI DE APETIT CARE CONDUC LA SCĂDEREA INGESTIEI DE ALIMENTE

ANOREXIA

Anorexia totală

Anorexia se caracterizează prin scăderea marcată, până la dispariţie, a apetitului.
Cauze:

- gastrita etilicului;
- neoplasme digestive (gastric, pancreatic, hepatic, colonic) şi extradigestive;
- boli infecţioase: majoritatea bolilor febrile, septicemii, tuberculoză;
- diabetul zaharat decompensat (cu ceto-acidoză);
- insuficienţa renală cronică decompensată: anorexia este aproape constantă în stadiul uremic;
- boli endocrine: boala Addison, hiperparatiroidism, panhipopituitarism;
- boli psihice: anorexia mentală.

Anorexia mentală (nervoasă) este o formă specială de anorexie psihică, ce apare aproape exclusiv la sexul feminin, cel mai frecvent la vârste sub 25 de ani. Perturbarea este declanşată de un şoc afectiv sau de un conflict ideativ între aspectul fizic real al persoanei şi un ideal pe care aceasta şi-l propune. Datorită scăderii

ingestiei de alimente se produce o pierdere ponderală considerabilă în câteva luni (mai mult de 25% din greutatea ideală), urmată, la femei, de instalarea unor tulburări menstruale până la amenoree.

Caracteristici clinice:

- scădere în greutate;
- amenoree secundară (revenirea în greutate cu peste 10% duce la reapariția menstrelor);
- bradicardie sub 60/minut;
- episoade bulimice urmate de vărsături autoprovocate;
- lipsa generalizată a țesutului adipos, dar cu conservarea glandei mamare;
- hirsutism cu aspect de păr lanugo;
- piele aspră, de culoare gălbuie (carotenodermie);
- edeme;
- creşterea în volum a glandelor parotide.

Examene de laborator:

- anemie şi leucopenie;
- hipoalbuminemie;
- hipokaliemie;
- creşterea β-carotenului şi a azotului ureic;
- scăderea capacității de concentrare renală;
- alterarea testului de toleranță orală la glucoză prin scăderea răspunsului muscular;
- scăderea zincului şi cuprului în plasmă;
- creşterea amilazemiei;
- scăderea hormonilor sexuali (estradiol, luteinizant-LH, foliculo-stimulant-FSH).

Diagnosticul se stabileşte, în cazul nedecelării unei alte cauze de slăbire în greutate sau a altei afecțiuni psihice, prin evidențierea comportamentului alimentar aberant (frica de alimentație). Prezintă un semn caracteristic care o diferențiază de alte tipuri de anorexii: cedează la izolarea absolută a bolnavei/bolnavului.

Evoluție:

- 50% revin la normal;
- 20% - tulburările se ameliorează dar cu păstrarea unui deficit ponderal;
- 20% mențin anorexia;
- 5% evoluează spre obezitate;
- 5% deces (suicid, aritmii cardiace fatale).

Anorexia selectivă:

- carne (neoplazii);
- grăsimi, alimente prăjite (afecțiuni pancreatice şi ale căilor biliare);
- alimente solide (sitofobia).

SITOFOBIA

Sitofobia este o anorexie selectivă pentru alimentele solide, condiționată de teama de a nu produce durere (bucală, esofagiană, gastrică) în timpul masticației, deglutiției sau digestiei.

Cauze:

- stomatita aftoasă, ulceroasă, necrotică;
- diverticuli esofagieni inflamați;
- cancer esofagian;
- cancer gastric.

FAGOFOBIA

Fagofobia reprezintă o anorexie impusă, în condiția absenței unei patologii digestive:

- la bolnavii care doresc să slăbească cu orice preț și refuză deliberat să se alimenteze;
- însoțește teama de otrăvire în ateroscleroză, deliruri alcoolice sau delirul de persecuție;
- voliționalã: în greva foamei, dorința de slăbire, anorexia mentală.

B. TULBURĂRI DE APETIT CARE CONDUC LA EXAGERAREA INGESTIEI DE ALIMENTE

HIPEROREXIA

Hiperorexia reprezintă exagerarea senzației de foame. Poate fi:

- fiziologică (creșterea, convalescența unor boli infecțioase, activitatea fizică intensă, sarcina);
- patologică:
  - ulcer duodenal;
  - parazitoze (mai ales teniaza);
  - hipertiroidie;
  - diabet zaharat;
  - psihoze senile;
  - paralizie generală progresivă.

POLIFAGIA (HIPERFAGIA)

Senzaţia de hiperorexie se însoţeşte şi de comportament alimentar aberant, cu nevoia ingestiei unor cantităţi mari de alimente; se întâlneşte în:

- gastropareza diabetică;
- leziuni hipotalamice;
- encefalită.

BULIMIA

Se caracterizează prin hiperorexie şi lipsa senzaţiei de saţietate; apare periodic în anorexia mentală. Bulimia se manifestă de obicei episodic, cu ingestia unor mari cantităţi de alimente, când pacientul nu îşi poate stopa voluntar pulsiunile determinate de exagerarea apetitului. În timpul crizei bulimice (cu durată de 1-8 ore) ingestia alimentară poate aduce un surplus caloric cuprins între 3 500 – 50 000 calorii, în care predomină hidraţii de carbon. Modificările clinice sunt minime dar pacientul poate avea fluctuaţii ale greutăţii de până la 15%. O parte din alimente vor fi eliminate fără a fi asimilate datorită tendinţei de autoprovocare a vărsăturilor sau utilizării de laxative. Vărsăturile şi diareea conduc la alcaloză şi hipokaliemie.

Prognosticul evolutiv este rezervat, mai ales în bulimia ce însoţeşte anorexia mentală, prin apariţia unor complicaţii acute (dilataţie gastrică acută, ruptură de esofag sau stomac, pancreatită acută, sindrom de aspiraţie) dar şi prin creşterea tendinţelor suicidare.

ACORIA

În acorie apetitul alimentar este exagerat: bolnavul ingeră în continuu alimente şi substanţe nealimentare, prin absenţa senzaţiei de saţietate. Se întâlneşte în:

- ateroscleroza cerebrală;
- demenţa senilă;
- lues cerebral;
- tumori cerebrale.

C. PERVERTIREA APETITULUI (PARAOREXIA)

Paraorexia se caracterizează prin dorinţa de a consuma alimente sau substanţe nealimentare, cum ar fi:

- malacia – apetit crescut pentru alimente acide şi/sau condimentate (ciroză hepatică, sarcină);
- pica – dorinţa de a ingera substanţe nealimentare (var, nisip);

- geofagie – ingestia de pământ, argilă;
- pagofagie – ingestia de gheață;
- alotriofagie – necesitatea bolnavului de a consuma produse alimentare alterate sau nealimentare, ce stârnesc repulsie și dezgust (cadavre sau excremente); se poate întâlni în schizofrenie.

Paraorexia apare în:

- afecțiuni psihice;
- deficiențe mintale;
- deficit vitaminic sau de microelemente de cauze variate (sarcină, parazitoze, creștere).

D. SETEA

Setea reprezintă senzația de uscăciune a mucoaselor ce apare în legătură cu percepția conștientă a nevoii de a ingera lichide și se datorează creșterii osmolarității mediului intern.

MODIFICĂRI CANTITATIVE ALE SENZAȚIEI DE SETE

POLIDIPSIA

Polidipsia este creșterea exagerată a necesității de a ingera lichide.

Clasificare:

- episodică:
  - după consum de alimente sărate sau alcool;
  - în diabetul zaharat dezechilibrat sau decompensat, în care se înregistrează o creștere a osmolarității;
  - stări de tensiune nervoasă;
- permanentă:
  - primitivă: centrală (leziuni hipotalamice), stări nevrotice, potomanie;
  - secundară bolilor cu pierderi crescute de lichide (renale sau extrarenale):
    - ❖ transpirații abundente;
    - ❖ pierdere prin fistule, drenaj;
    - ❖ pierderi digestive prin vărsături sau/și diaree (graviditate, gastrita uremică, holeră); în holeră coexistă vărsăturile incoercibile și diarea (40-60 scaune în 24 de ore) ce duc la deshidratare și insuficiență renală acută;
    - ❖ sindromul poliuro-polidipsic din diabetul insipid hipofizar sau renal și diabetul zaharat.

OLIGODIPSIA

Oligodipsia se caracterizează prin consum redus de lichide:

- fiziologic se poate întâlni în prezența unui rinichi cu funcție foarte bună;
- patologică;
  - hiperhidropexie (denumire dată de academicianul C.I. Parhon);
  - hiperhidratare extracelulară, cu eliminare deficitară de lichide;
  - excedent de funcționare a retrohipofizei (secreție crescută de hormon antidiuretic – ADH) consecutiv unor leziuni întinse hipotalamice;
  - producere de substanțe ADH-like în sindroamele paraneoplazice.

MODIFICĂRI CALITATIVE ALE SENZAȚIEI DE SETE

DIPSOMANIA este caracterizată de impulsul de a ingera băuturi cu o anumită savoare (mai ales alcoolice).

DIPSOFOBIA definește repulsia față de lichide, mai ales apă; în turbare este tipică criza de furie declanșată la vederea apei sau de auzul curgerii ei (aquafobie sau hidrofobie).

DISPEPSIA

Termenul de dispepsie poate fi definit prin descrierea și asocierea majorității tulburărilor de digestie:

- senzație de plenitudine epigastrică, apărută frecvent postprandial și datorată unei digestii lente, însoțită de durere sub formă de arsură epigastrică sau balonări;
- durere situată în jumătatea dreaptă a epigastrului sau în hipocondrul drept, asociată uneori cu balonări importante și zgomote hidroaerice (dispepsia borborigenă).

În funcție de originea simptomelor dominante, dispepsia poate fi: gastro-duodenală, biliară, intestinală, pancreatică.

SENZAȚIA DE GREAȚĂ

Acest simptom definește repulsia față de alimente, însoțită de senzația de disconfort faringian și/sau epigastric. Alte simptome care însoțesc frecvent starea de greață sunt: hipersalivația, paloarea, transpirațiile, hipotensiunea arterială, chiar până la stare lipotimică. Deși reprezintă un simptom banal, care apare în majoritatea afecțiunilor digestive, dar și în unele extradigestive, mecanismele de producere sunt diverse:

- excitarea directă a centrilor bulbari (se poate reproduce prin injectarea de apomorfină, administrarea de citostatice, derivaţi de digitală); se întâlneşte şi în kinetoze;
- mecanism pur cortical, dependent de experienţa anterioară a subiectului;
- manifestare reflexă în colici (nefretică, biliară, intestinală, apendiculară);
- simptom de însoţire în unele afecţiuni extradigestive (migrenă, sarcină, nefropatii cronice, boli neurologice, intoxicaţii exogene).

VĂRSĂTURILE

Vărsătura reprezintă evacuarea bruscă a conţinutului gastric sau intestinal, pe cale bucală, ca urmare a contracţiei simultane a musculaturii peretelui abdominal, a diafragmului, pilorului şi musculaturii stomacului, deschiderea cardiei şi închiderea concomitentă a epiglotei.

Mecanismul de producere al vărsăturilor are la bază un arc reflex alcătuit din:

- stimuli cu punct de plecare:
  - central (leziuni cerebro-spinale, excitarea directă a centrului vomitiv);
  - periferic (stimulii acţionează la nivelul plexului amigdalian, esofagului, stomacului, intestinului, peritoneului, organelor genitale, rinichilor);
- căile aferente reprezentate de nervii V, IX şi căile cortico-bulbare;
- centrul vomei situat în aripa cenuşie a bulbului cerebral;
- căile eferente alcătuite din nervii vag, frenic şi rahidieni.

Clasificarea vărsăturilor

După locul de origine a stimulilor, vărsăturile pot fi:

- centrale:
  - nu sunt precedate de greaţă;
  - apar spontan, fără efort;
  - au un caracter exploziv (expulzia conţinutului gastric este bruscă şi la distanţă);
  - apar în afecţiuni ce evoluează cu hipertensiune intracraniană [meningite, hemoragii cerebro-meningee, tumori sau abcese cerebrale, tabes (meningoradiculita posterioară luetică), scleroza în plăci (leuconevraxită)], după administrare de substanţe sau medicamente (apomorfină, nicotină, ipeca, inhalaţie de eter, supradozare digitalică);
- periferice:
  - sunt precedate de greaţă;
  - se însoţesc de efort de vărsătură;
  - cauze:

- ❖ extradigestive: sindroame vestibulare (afecțiuni labirintice inflamatorii sau vasculare), vărsături reflexe din colici, peritonite;
- ❖ digestive (esofagiene, gastrice, intestinale).

Vărsăturile cu punct de plecare digestiv

Vărsăturile esofagiene:

- ➢ "vărsătura esofagiană" este falsă, nu se produce cu efort, nu e precedată de greață;
- ➢ poate fi considerată o simplă regurgitație deoarece conține mucus, salivă și alimente puțin modificate (doar prin digestie bucală);
- ➢ cauze:
  - stenoza esofagiană benignă sau malignă;
  - cardiospasm;
  - diverticuli esofagieni;
  - în incompetența sfincterului esofagian inferior din ulcerul gastric și hernia hiatală apar regurgitații gastrice.

Vărsăturile gastrice:

- ➢ precedate de greață;
- ➢ se însoțesc de efort de vărsătură și nu sunt explozive;
- ➢ calmează sau diminuă durerea epigastrică;
- ➢ cauze: ulcerul gastric și duodenal, gastrite, uremie, consecutiv administrării de medicamente (preparate de digitală, salicilați, antiinflamatoare nesteroidiene).

Vărsăturile intestinale:

- ➢ precedate de greață și efort de vărsătură;
- ➢ conținutul lor permite orientarea rapidă asupra sediului obstacolului:
  - duodenal: abundentă, franc bilioasă;
  - obstrucții intestinale mai joase: caracter fecaloid, însoțite de mișcări antiperistaltice, uneori percepute la inspecția abdomenului;
- ➢ vărsătura permite evacuarea conținutului esogastroduodenal până la unghiul duodenojejunal al lui Treitz; prin mișcări antiperistaltice se poate evacua și conținutul intestinal din jejun.

Caracterele semiologice ale vărsăturilor (frecvență, orar, cantitate, conținut, miros, culoare) permit clasificarea acestora, după cum urmează.

Frecventa:

- ➢ sporadice:
  - digestive (indigestii);
  - extradigestive (infarct miocardic acut, administrarea de morfină sau digitală);

- frecvente:
  - digestive (gastrite, ulcer gastric şi duodenal, stenoză pilorică, colecistopatii cronice litiazice şi nelitiazice);
  - extradigestive (sarcina, insuficienţa renală cronică decompensată);
- incoercibile (repetate des în 24 de ore, rebele la tratament):
  - pancreatita acută: vărsătura nu uşurează durerea, îşi schimbă treptat culoarea şi conţinutul;
  - alte cauze: gastroenterite acute, toxiinfecţii alimentare, holera, ocluzii intestinale, criza gastrică tabetică.

Orarul:

- matinală:
  - pituita matinală a alcoolicului;
  - insuficienţa renală cronică în stadiul decompensat;
  - stenoza pilorică: foarte abundentă matinal, cu resturi alimentare de 1-2 zile, în descompunere;
  - gravidică, frecventă în primul trimestru de sarcină;
- precoce după ingestie: gastrite acute, nevroze;
- la 1-4 ore postprandial: gastrite hipersecretorii, ulcer gastric, cancer gastric;
- la 4-6 ore postprandial: ulcer duodenal, sindromul de stază duodenală, ptoza şi dilataţia gastrică;
- la 12-14 ore postprandial: stenoza pilorică.

Cantitatea:

- abundente: stenoza pilorică, criza gastrică tabetică, stenoza şi volvulusul intestinal, uremie, sarcina toxică;
- regurgitaţii importante: megaesofagul congenital sau dobândit (rar).

Mirosul depinde de stagnarea alimentelor în stomac sau intestin:

- fad: în hipoaciditatea şi achilia gastrică;
- acru: ulcerul gastric sau duodenal cu hipersecreţie acidă;
- rânced: stenoza pilorică, atonia gastrică;
- fecaloid: ocluzia intestinală depăşită, fistula gastro-colică;
- acetonă: patognomonic pentru diabetul zaharat decompensat (acidocetoza diabetică), vărsături acetonemice la copil, insuficienţa hepatică.

Compoziţia vărsăturii depinde de tipul suferinţei gastro-duodenale şi de timpul scurs de la ingestia alimentelor:

- în vărsăturile gastrice, datorită hipersecreţiei de acid clorhidric şi pepsină, predomină particulele fine cu miros acru;
- în stenoza pilorică şi staza gastrică vărsăturile sunt abundente şi conţin resturi alimentare ingerate 24-48 ore anterior;
- vărsăturile bilioase, galben-verzui, caracterizează staza duodenală; frecvent sunt consecinţa unui proces stenozant subvaterian (în treimea infe-

rioară a lui D_2) sau semn de ocluzie înaltă produsă de inclavarea unui calcul eliminat prin fistula colecisto-duodenală;

- vărsăturile cu mucus se întâlnesc în staza gastrică sau procesele proliferative cu secreție abundentă de mucus;
- vărsături cu conținut sangvin:
  - striuri sanguinolente: prin efortul de vărsătură;
  - conținutul în sânge roșu sau digerat, de culoare neagră, definește **hematemeza.**

Tipuri particulare de vărsătură în funcție de conținut

Hematemeza

Hematemeza este produsă prin sângerări cu originea la nivelul tubului digestiv: esofag, stomac, duoden, până la unghiul duodeno-jejunal al lui Treitz.

Hematemeza trebuie diferențiată de sângerările cu alte origini, exteriorizate la nivelul cavității bucale:

- sânge înghițit și apoi vărsat după tonsilectomie, epistaxis;
- hemosialhemeză (stomatoragie) în gingivoragii, varice sângerânde ale limbii, ulcerații bucale.

De obicei, sângele provenit din hemoragii digestive superioare și stagnat în stomac are o culoare maroniu închisă, prin acțiunea acidului clorhidric asupra hemoglobinei. În funcție de cantitatea de sânge pierdut, aspectul hematemezei poate fi:

- în "zaț de cafea": hemoragii puțin abundente;
- sânge roșu, în amestec cu cheaguri, în hemoragiile masive.

Simptomele și semnele asociate hematemezei depind de cantitatea de sânge pierdut, de rapiditatea pierderii, de vârstă și starea anterioară a bolnavului:

- 400-500 ml sânge: hematemeză bine suportată;
- 500 ml sânge: astenie, semne de hipoxie incipientă (căscat frecvent, somnolență, senzație de frig), semne de șoc compensat;
- 1000 ml sânge: apar semnele șocului hemoragic (paloare, tahicardie, transpirații, hipotensiune – constantă în ortostatism, uneori absentă în clinostatism), sete, anxietate;
- hemoragii abundente: șocul hemoragic se instalează rapid, însoțit de pensarea tensiunii arteriale, insuficiență renală acută (oligurie prin scăderea tensiunii arteriale), puls filiform, paloarea tegumentelor și mucoaselor, transpirații reci, pierderea cunoștinței.

Etiologia hematemezei:

- esofagiană;
  - varice esofagiene: expresia hipertensiunii portale, frecvent întâlnită în ciroza hepatică;

- esofagite;
- ulcer esofagian;
- tumori esofagiene;
- diverticuli esofagieni;
- sindrom Mallory-Weiss: generat de vărsături repetate, ce provoacă fisuri profunde în mucoasa eso-gastrică; apare frecvent la alcoolici, în esofagite; diagnosticul se stabileşte endoscopic;

➢ gastro-duodenală:
- ulcerul gastric şi duodenal: 80% din hemoragiile digestive superioare sunt date de ulcerul gastric şi duodenal şi se exteriorizează prin hematemeză şi melenă; ¼ din ulcerele gastrice sângerează uneori ca prim simptom; 10% din ulcere realizează hemoragia concomitent cu perforaţia, mai ales la ulcerele micii curburi (sindrom de concomitenţă); hemoragia se produce prin erodarea arterei micii curburi gastrice în ulcerul gastric sau a arterei gastro-duodenale în ulcerul duodenal;
- gastrite erozive şi hemoragice – apoplexie a peretelui gastric („stomacul plânge cu sânge");
- cancer gastric;
- diverticuli gastrici;
- polipoza gastrică;

➢ tulburări de hemostază:
- afecţiuni hematologice: sindroame purpurice, hemofilia A şi B, hipoprotrombinemii, fibrinogenopenii;
- afectări ale structurii vaselor: telangiectazia hemoragică ereditară (boala Rendu-Osler), hemangiom gigant (boala Thieberge-Weissenbach), sarcom Kaposi;

➢ boli sistemice: poliarterita nodoasă, sarcoidoza (cu localizare gastrică), amiloidoza;

➢ cauze iatrogene: aspirina şi alte antiinflamatoare nesteroidiene, rezerpină, anticoagulante (heparină, dicumarinice), agenţi fibrinolitici, ACTH, corticosteroizi.

Vărsătura purulentă

Cauze: perforaţia în stomac a unui abces al peretelui gastric sau al organelor de vecinătate (abces subfrenic, hepatic, splenic, pancreatic).

Diagnostic diferenţial: puroi înghiţit şi eliminat prin vărsătură, cu origine la nivelul sinusurilor feţei, amigdalelor, căilor aeriene superioare.

Vărsătura cu paraziţi: ascarizi, strongiloides, proglote de tenie; mai frecventă la copii.

Vărsătura cu calculi biliari se produce în prezenţa unei fistule între coledoc-duoden, vezicula biliară-duoden, vezicula biliară-stomac.

Vărsătura din sindromul ocluziv (ocluzie intestinală) este inițial alimentară și cu suc gastric, apoi bilioasă, poracee (verde) și, în final, fecaloidă.

MERICISMUL

Mericismul (ruminația) reprezintă regurgitația voluntară a alimentelor consumate, remestecarea și înghițirea lor. Apare la nevropați și psihopați.

HALENA

Halena definește modificarea mirosului aerului expirat, sesizată de bolnav, de anturaj sau de medic.

Cauze digestive:

- igiena deficitară a cavității bucale, carii dentare, amigdalita cronică criptică, rino-faringite, stomatite infecțioase, toxice prin Bi, Pb, Hg sau carențiale (scorbut), gingivite;
- diverticul esofagian, stenoza esofagiană, staza gastrică cu relaxarea cardiei, staza duodenală, stenoze proximale ale intestinului subțire.

Cauze extradigestive:

- diabet zaharat – miros de acetonă (mere putrede);
- afecțiuni renale – miros amoniacal;
- afecțiuni hepatice – foetor hepaticus (miros de ficat crud și ridiche);
- afecțiuni respiratorii: sinuzită, rinită cronică (ozenă);
- afecțiuni metabolice.

MODIFICAREA GUSTULUI

Ageuzia definește pierderea gustului pentru alimente și se întâlnește în tumori cerebrale sau în nevroze.

Exagerarea senzațiilor gustative poartă denumirea de **hipergeuzie** și se întâlnește în mod fiziologic la degustătorii de vinuri, bucătari, cofetari, iar patologic este un simptom întâlnit la nevropați sau în graviditate.

Gust amar (matinal sau permanent) – în afecțiuni hepato-biliare sau la nevrotici.

Gust acru (acid): gastrita hiperacidă, ulcerul duodenal.

Gust dulce: diabet zaharat, intoxicația saturnină (Pb).

Gust metalic: nevrotici (mai ales femei), anemia Biermer, dantura protezată cu aliaje metalice.

Gust metalic și iute: debutul bolii neoplazice.

DUREREA LINGUALĂ (GLOSODINIE/GLOSALGIE)

Durerea linguală se percepe frecvent ca o senzație de arsură ce apare în următoarele situații:

- traumatizarea limbii prin dantura defectuoasă;
- cancer lingual;
- anemia Biermer;
- stomatita infecțioasă (febra aftoasă);
- tuberculoza linguală;
- intoxicații;
- nevroze;
- carența tisulară de fier (glosalgie asociată cu disfagie în sindroamele Plummer-Vinson și Paterson-Kelly).

ERUCTAȚIILE

Prin eructație are loc eliminarea, pe cale bucală, a gazelor provenite din stomac, eliminare însoțită de un zgomot caracteristic. Sunt precedate de senzația de tensiune epigastrică; apar postprandial, cu sau fără senzația de opresiune precordială (pot fi confundate cu crizele anginoase). Uneori, crizele anginoase veritabile se pot termina cu eructații. Mirosul este fad (inodor) sau neplăcut (de ou clocit) datorită prezenței hidrogenului sulfurat și fosforat. Apare în sindromul de stază gastrică sau duodenală, atonia gastrică, pilorică.

SUGHIȚUL

Sughițul este un zgomot inspirator dat de vibrația glotei, consecutiv contracțiilor clonice și spasmodice ale diafragmului; inspirațiile bruște, forțate, perturbă dinamica normală, respiratorie, a toracelui și peretelui abdominal.

Centrul sughițului este bulbar, calea aferentă fiind reprezentată de nervul vag, iar calea eferentă de nervul frenic. Este un simptom involuntar, adesea banal, apărut în condiții fiziologice, după mese bogate, ingestia de alcool, băuturi gazoase. Uneori devine foarte supărător pentru că perturbă respirația și trebuie combătut (sughițul trece prin strănut – aforism hipocratic).

Cauze patologice:

- neurologice: nevroze, meningite, encefalite, tumori cerebrale, inundație ventriculară, encefalopatii diverse (toxice, metabolice, vasculare);
- digestive: ulcer gastric și duodenal, neoplasm gastric, parazitoze;

- valoare semiologică deosebită în: pleurezia diafragmatică, abces subfrenic, peritonită, tumori esofagiene, pericardită exsudativă, mediastinită, anevrism de aortă, uremie.

METEORISMUL ABDOMINAL

Definiție: prezența excesivă de gaze la nivel gastric si intestinal. Normal, în tot tubul digestiv, există aproximativ 150 ml gaz: 50 ml în camera cu aer a stomacului şi 100 ml în intestin, provenit din:

- aerul înghițit în timpul masticației (70%);
- procesul fermentației intestinale (10%);
- sânge (20%).

Rolul gazului intestinal:

- atenuarea contracțiilor spastice;
- realizarea presiunii ce favorizează progresia bolului alimentar.

Simptome secundare:

- distensia unghiului hepatic al colonului determină tensiune în hipocondrul drept şi mimează o afecțiune colecistică sau hepatică;
- distensia unghiului splenic determină tensiune în hipocondrul stâng şi, prin ascensiunea hemidiafragmului stâng, dureri precordiale şi palpitații;
- sindrom de hiperinflație gazoasă intestinală în megadolicocolon, ileus, ocluzie intestinală;
- flatulență (eliminare de gaze) în colopatia de fermentație.

DUREREA ABDOMINALĂ
SEMIOLOGIA DURERII ABDOMINALE ACUTE

Durerea abdominală acută este o durere cu debut brusc, ce ajunge rapid la paroxism, adeseori cu potențial şocogen.

Cauze:

- perforarea unui organ abdominal;
- debutul pancreatitei acute;
- efracția unui abces visceral;
- strangularea unui organ abdominal;
- infarct mezenteric (trombotic sau embolic).

Caracterele durerii:

- durerea lancinantă (lovitură de pumnal) însoțită de hiperestezie cutanată abdominală şi contractură („abdomen de lemn") este caracteristică pentru perforația ulcerului gastric sau duodenal;
- durere intensă în fosa iliacă dreaptă sau epigastru în apendicita acută;

- durere ce creşte progresiv în intensitate, pe fond dureros continuu, cu paroxisme (colica biliară, renală);
- perioade de linişte alternând cu dureri colicative, intensitatea durerii crescând paralel cu frecvenţa episoadelor dureroase (ocluzie intestinală);
- durere pulsatilă (anevrism de aortă abdominală perforat).

Iradierea durerii abdominale:

- spate, umărul drept (colica biliară, colecistita acută);
- hipocondrul şi lomba stângă (pancreatita acută);
- coloana dorsală (T_6-T_{10}), umărul drept (ulcer duodenal perforat);
- regiunea sacrată (dureri provenite de la rect sau uter);
- dureri iradiate spre organele genitale externe (colica renală).

Factorii asociaţi care influenţează durerea orientează asupra diagnosticului:

- accentuarea durerii la efort indică originea vasculară;
- creşterea intensităţii cu modificarea poziţiei corpului – iritaţie peritoneală;
- creşterea în clinostatism şi atenuarea în ortostatism – hernia hiatală;
- durere provocată şi accentuată de trepidaţii (diverticuloze colice, litiaza biliară şi renală).

Alte simptome şi semne de însoţire:

- în ocluzia intestinală vărsăturile şi tranzitul intestinal întrerupt pentru materii fecale şi gaze însoţesc durerile caracteristice, intermitente, care alternează cu perioade de acalmie, acestea din urmă scurtându-se progresiv;
- febra se întâlneşte în peritonită şi infecţii biliare;
- scaune sanguinolente - tromboza mezenterică, pancreatita hemoragică;
- în peritonita acută pacientul prezintă anxietate, un facies palid, livid, cu tegumente transpirate, iar abdomenul este imobil în raport cu respiraţia;
- prezenţa volvusului intestinal este sugestivă atunci când pacientul, de obicei un bărbat în vârstă, prezintă un abdomen asimetric, dureros, al cărui volum creşte în decurs de câteva ore şi se însoţeşte de oprirea tranzitului intestinal;
- în cazul perforării unui organ cavitar cu interpunerea aerului prehepatic, dispare matitatea hepatică la percuţie.

Examenul radiologic simplu al abdomenului pe gol este unul din cele mai rapide şi utile examene, ce se pot efectua în urgenţă, evidenţiind:

- calculi radioopaci: veziculari, duodenali, pancreatici, renali;
- imagini hidroaerice de ocluzie intestinală;
- lunula aerică între diafragm şi limita superioară a ficatului (pneumoperitoneu), semn al perforaţiei de organe cavitare;
- aerobilia (aer în căile biliare – coledoc, vezicula biliară) prezentă în cazul fistulelor între tubul digestiv şi căile biliare;

- calcificări în pancreas (de o parte şi de alta a coloanei vertebrale, în dreptul vertebrei L_1) în pancreatita cronică recurentă.

SEMIOLOGIA DURERII ABDOMINALE CRONICE

Durerile abdominale cronice pot fi difuze sau localizate.

Dureri abdominale difuze se întâlnesc în: enterocolopatia cronică nespecifică, colonul iritabil, neuropatia diabetică, porfiria acută, parazitoze intestinale.

Durerile localizate aparţin zonelor topografice ale abdomenului. Aceste zone topografice, în număr de 9 (hipocondru drept, epigastru, hipocondru stâng, flancul drept, mezogastru, flancul stâng, fosa iliacă dreaptă, hipogastru, fosa iliacă stângă), se delimitează prin intersecţia a două orizontale duse prin rebordul costal şi creasta iliacă, cu două verticale prin mijlocul arcadelor crurale.

Dureri abdominale localizate:

Durerea epigastrică:

- cauză abdominală: ulcerul gastric şi duodenal, gastrita acută sau cronică, cancerul gastric, volvulusul gastric, ptoza şi atonia gastrică, nevroze cu tulburări funcţionale gastrice, neoplasm de lob stâng hepatic, decompensare cardiacă acută (mai ales cord pulmonar acut), afecţiuni ale căilor şi veziculei biliare (colecistita, litiaza), boli pancreatice, hernia diafragmatică, perforaţia apendiculară, afecţiuni vasculare (aortită abdominală, ateromatoză de trunchi celiac, anevrism de aortă abdominală);
- cauză extraabdominală: infarct miocardic acut, tabes, migrenă.

Durere în hipocondrul drept: afecţiuni ale veziculei biliare, căilor biliare, ficatul de stază venoasă din insuficienţa cardiacă dreaptă şi globală, hepatite acute şi cronice, chistul hidatic hepatic, abcesul subfrenic drept şi abcesul subhepatic, ulcerul duodenal (mai ales penetrant), aerocolia unghiului colic hepatic, afecţiuni ale bazinetului şi rinichiului drept.

Durere în hipocondrul stâng: aerocolia flexurii stângi a colonului, ulcerul gastric penetrant în pancreas, procese de perisplenită, tromboflebită a venelor splenice sau anevrism disecant al arterei splenice, abces splenic, abces subfrenic stâng, infarct splenic, afecţiuni ale cozii pancreasului (mai ales neoplasm), pielita şi litiaza renală stângă.

Durere în fosa iliacă dreaptă:

- apendicita acută şi cronică, inflamaţia cecului (tiflita) şi a ţesuturilor din jur (peritiflita), diverticuloza colonică dreaptă şi cecală, invaginaţia ceco-colică, tuberculoza cecală, actinomicoza cecală, ileita terminală (boala Crohn);
- afecţiuni ale aparatului genital (la femei: salpingita, chistul ovarian, anexita, tumorile ovariene, sarcina extrauterină; la bărbaţi: orhite, deferentite);

- afecțiuni ale aparatului urinar: calcul ureteral inferior, stenoză de ureter inferior, ptoză renală, hidronefroză, inflamația bazinetului.

Durere în fosa iliacă stângă: colon spastic sau iritabil (mai ales rectosigmoid), perisigmoidite, diverticuloze de colon stâng, cauze uro-genitale.

Durere în flancuri: afecțiuni ale colonului ascendent (pe dreapta), descendent (pe stânga), ale ureterelor, mușchiului psoas iliac, țesutului retroperitoneal.

Durere în mezogastru: afecțiuni ale intestinului subțire de la unghiul duodeno-jejunal până la valvula ileo-cecală, jejun, ileonul proximal și distal, colonul transvers.

Durere hipogastrică: afecțiuni ale rectosigmoidului, vezicii urinare, organelor genitale (inflamații, tumori).

CARACTERISTICI ALE PRINCIPALELOR TIPURI DE DURERE ÎN AFECȚIUNILE DIGESTIVE

Odinofagia

Odinofagia se definește ca durere la deglutiție, însoțită de spasm esofagian; ea poate fi percepută ca o durere constrictivă localizată la baza gâtului, retrosternal sau epigastric superior.

Cauze:

- spasmul idiopatic esofagian ce implică o suferință funcțională esofagiană;
- stenoza esofagiană;
- megaesofag;
- cancer esofagian.

Odinofagia se asociază frecvent cu disfagia, care poate fi:

- incompletă – doar pentru alimente solide, nu și pentru lichide;
- completă – atât pentru pentru lichide cât și pentru solide;
- paradoxală – doar pentru lichide, nu și pentru solide.

Topografia odinofagiei:

- înaltă (orofaringiană): alimentele nu pot fi înghițite și sunt regurgitate în faringe și nas; se întâlnește în cancerul de limbă, abcesul amigdalian, abcesul de perete posterior faringian, leziuni centrale și, mai rar, periferice ale nervului IX, leziuni bulbare, poliomielită, siringomielie, hemoragie cerebrală, miastenia gravis;
- mijlocie (de parcurs): traduce prezența unui obstacol funcțional (spasme) sau organic la nivelul esofagului mediu;
- joasă: prin afectări funcționale sau organice ale cardiei.

Pirozisul

Pirozisul este durerea cu caracter de arsură percepută în regiunea epigastrică superioară și retrosternal. Cauzele sunt multiple: gastrita hipersecretorie, ingestia de alimente puternic condimentate, băuturi alcoolice, medicamente iritante ale

mucoasei gastrice, aerogastrie, ulcer al cardiei, hernie hiatală, endobrahiesofag, ulcer duodenal, hipotonia sfincterului esofagian inferior, diverticul esofagian epifrenic, nevroze, sarcină.

Durerea ulceroasă

Este o durere cu caracter de crampă, distensie, torsiune, apăsare, apărută prin hipertonia musculaturii gastrice la care se asociază spasmul piloric, sau cu caracter de arsură, însoțită de greață, datorată gastritei antro-pilorice și bulbitei asociate ulcerului duodenal.

Intensitatea durerii este variabilă - dependentă de:

- sediul leziunii – cele mai dureroase sunt ulcerele juxtaorificiale;
- dimensiunile nișei ulceroase; nișele cu suprafață mare dau dureri intense;
- penetrația nișei în peretele gastric sau duodenal: durerea este persistentă, adeseori cu caracter continuu;
- reacția inflamatorie periulceroasă;
- interesarea peritoneului.

Intensitatea și caracteristicile durerii ulceroase se modifică în caz de complicații: crescută în intensitate și cu caracter continuu în penetrație, violentă în perforație. Pragul de sensibilitate este însă foarte variabil de la un individ la altul, astfel încât hemoragia digestivă, stenoza pilorică sau medio-gastrică, perforația pot fi uneori primele manifestări ale ulcerului.

Sediul durerii:

- epigastric, în jumătatea superioară, pe o zonă de proiecție parietală de dimensiuni reduse, ulcerul gastric la stânga și cel duodenal la dreapta liniei mediane;
- retrosternal – ulcer localizat la cardia;
- durere maximă la sediul de iradiere – vertebrele T_{6-10}, durere descrisă de Boas în ulcerele penetrante;
- hipocondrul drept: ulcer penetrant în ficat, pancreas, ligamentul gastro-hepatic, perforație la nivelul căilor biliare;
- hipocondrul stâng – ulcer gastric de față posterioară;
- paraombilical, când ulcerul este situat pe D_2.

Zone de iradiere:

- subcostal și paravertebral stâng pentru ulcerul gastric;
- în hipocondrul drept pentru ulcerul duodenal;
- precordial (pseudoangor) - ulcerul micii curburi gastrice, situat în treimea superioară a acesteia.

Ritmicitatea

Mica ritmicitate (variația durerii cu orarul meselor) determină un orar fix al durerilor bolnavului:

- în ulcerul gastric alimentația calmează durerea pentru 30-90 minute, apoi aceasta reapare și ține câteva ore, până la golirea completă a stomacului;
- în ulcerul duodenal alimentația calmează durerea 1,5-4 ore și aceasta reapare postprandial tardiv, înaintea mesei următoare; durerea nocturnă este frecventă (între orele 1-4), sub formă de foame dureroasă.

Când durerea își pierde ritmicitatea și devine continuă este foarte probabilă penetrația în organele din jur.

Episodicitatea: repetarea durerii cu același orar timp de 2-6 săptămâni.

Periodicitatea

Marea periodicitate din cursul unui an depinde de fazele lunii și se exprimă în funcție de anotimpuri; primăvara și toamna există perioade dureroase de 2-3 săptămâni care se remit complet, cu sau fără tratament.

Simptome de însoțire a durerii:

- greață, vărsături – frecvente în ulcerul piloric și juxtapiloric, gastroduodenite asociate ulcerului;
- apetit scăzut în ulcerul gastric și crescut în ulcerul duodenal;
- pierdere ponderală în funcție de marea periodicitate în ulcerul gastric;
- constipație prin hipertonia vagală;
- pirozis și eructații prin reflux gastro-esofagian.

Factori de calmare a durerii:

- ingestia de lapte și alcaline;
- spectaculos prin administrarea de inhibitori ai receptorilor H_2 sau inhibitori ai pompei de protoni.

Colica biliară:

- durere cu debut în prima jumătate a nopții;
- circumstanțe de apariție: prânzuri copioase, bogate în lipide (ouă, maioneză, cremă, frișcă, arahide, ciocolată) sau alcool, după efort fizic sau stare de tensiune psihică anterioară;
- caracter: permanent, cu paroxisme (apăsare, strivire, sfâșiere);
- sediu și iradiere: hipocondrul drept, cu iradiere posterioară, la baza hemitoracelui drept, interscapulo-vertebral drept și umărul drept;
- durerea este accentuată de inspirul profund;
- bolnavul este anxios, cu trunchiul ușor flectat anterior, prezintă greață și vărsături bilioase, uneori febril, cu abdomenul meteorizat;
- la examenul clinic manevra Murphy este pozitivă (la palpare profundă în hipocondrul drept, durerea blochează inspirul bolnavului) și poate apare hidropsul vezicular (vezicula biliară este destinsă datorită blocării canalului cistic și se palpează ca o formațiune tumorală sferică, regulată);
- durata colicii: 6-12 ore;

- se poate însoți de subicter scleral, emisia de urini hipercrome, tulburări de ritm cardiac, crize de angină pectorală;
- cauze: litiaza veziculară sau coledociană, diskinezie bilio-veziculară, colecistita acută.

Durerea pancreatică:

- simptomul major al pancreatitei acute (apare în 95% din cazurile de pancreatită acută);
- sediu epigastric sau paraombilical mezogastric;
- iradiere:
  - tipică: în hipocondrul drept și stâng („în bară"), uneori cuprinde în semicentură baza hemitoracelui stâng, iradiind în regiunea scapulo-humerală stângă;
  - atipică: spre fosele iliace, hipogastru, hipocondrul drept;
- caractere: continuă, violentă, rezistentă la analgezicele obișnuite (senzație de torsiune, arsură, compresiune);
- fenomene de însoțire:
  - vărsături incoercibile (alimentare →bilioase→poracee→"zaț de cafea"); vărsăturile nu calmează durerea;
  - hipotensiune arterială, dispnee, tahicardie (diagnostic diferențial cu infarctul miocardic acut!).

Durerile colicative din suferințele intestinale (colici intestinale):

- caracter: crampe periombilicale, la intervale scurte, calmate de apăsare și aplicații de căldură locală;
- fenomene de însoțire: greață, vărsături, emisie de gaze (colică flatulentă) și materii fecale lichide sau semisolide;
- cauze: toxiinfecții alimentare, ocluzia intestinală produsă de stenoze inflamatorii sau obstacole intrinseci sau extrinseci, enterocolopatia cronică nespecifică, alergia intestinală; o formă particulară de ocluzie datorată unui obstacol instalat lent este sindromul König: ocluzie incompletă, manifestată prin meteorism abdominal localizat într-un hemiabdomen și hiperperistaltică vizibilă la inspecție, cu punct de plecare fix; se însoțește de borborisme, constipație alternând cu diaree, uneori deformare permanentă a peretelui abdominal în regiunea respectivă dată de ansa intestinală dilatată înaintea obstacolului.

Durerea din ocluzia intestinală:

- durere vie, intensă, progresivă ca intensitate, cu caracter periodic, survenind în perioade dureroase de câteva minute, cu intervale de acalmie (câteva minute – 30 minute); în fazele avansate ale ocluziei se scurtează perioadele de liniște;

- inițial localizată la nivelul sediului obstrucției, ulterior difuzează în tot abdomenul;
- fenomene de insoțire: meteorism, suprimarea tranzitului pentru gaze și materii fecale, vărsături caracteristice (alimentare, bilioase, poracee, fecaloide).

Colica apendiculară:

- caractere: durere brusc instalată în fosa iliacă dreaptă, iradiată epigastric;
- fenomene de însoțire: hiperestezie cutanată, contractură reflexă a musculaturii abdominale, greață, vărsături, febră.

Durerea din diverticulita colonică:

- durere continuă (40%) sau cu caracter de crampă (30%);
- 70% din cazuri se întâlnesc peste vârsta de 60 de ani;
- se însoțește de apărare abdominală sau împăstare locală, rectoragie.

Colica salpingo-ovariană:

- sediu și iradiere: fosa iliacă cu iradiere în regiunea crurală;
- cauze: salpingita, salpingo-ovarita, sarcina tubară ruptă.

Durerea peritoneală (acută/cronică)

Durerea peritoneală acută

Etiologie:

- perforarea unui organ cu conținut septic în cavitatea peritoneală (stomac, apendice, colecist, intestin subțire, colon);
- propagare de la un organ infectat (salpingită, abces intrahepatic);
- infecția primară a peritoneului;
- peritonite primitive;
- peritonite chimice:
  - în pancreatita acută prin enzimele eliberate de pancreasul lezat;
  - coleperitoneu;
  - perforarea unui ulcer gastric sau duodenal, când conținutul este aproape steril, datorită sucului gastric acid.

Clinic:

- durere vie, lancinantă, situată la nivelul sediului perforației sau organului afectat, cu difuzare rapidă în peritoneu;
- bolnav cu anteflexia trunchiului și facies palid, încercănat, cu ochii înfundați în orbite (facies suferind);
- imobilitatea peretelui abdominal în timpul mișcărilor respiratorii;
- hiperestezie cutanată localizată sau difuză;
- apărare musculară până la contractură, cu „abdomen de lemn";
- durerea este exacerbată de tuse, strănut, inspir profund, mișcări ale trunchiului și, la palparea abdomenului, la decompresiunea bruscă (manevra Bloomberg pozitivă);

- simptome şi semne de însoţire: sughiţ, vărsături, meteorism, transpiraţii profuze şi reci, dispnee, cianoza extremităţilor, puls filiform.

Durerea peritoneală cronică:

- mai frecventă dar mai puţin dramatică;
- intensitate redusă, caracter de arsură;
- cauze: periviscerită (după intervenţii chirurgicale) sau peritonite tuberculoase.

Durerea din afecţiunile vaselor mezenterice (durerea abdominală de origine vasculară):

- cauze: tromboembolismul venelor mezenterice, stenoze ale arterelor mezenterice şi colice;
- procese acute:
  - durere brutală, foarte intensă, paraombilicală, însoţită de vărsături, melenă şi, ulterior, semne de iritaţie peritoneală;
  - diagnostic diferenţial cu pancreatita acută;
- procese cronice (obstrucţia parţială a arterelor mezenterice sau colice):
  - intensitate mai mică, debut la efort prin furt arterial şi la 30-60 minute după mese;
  - caracter de crampă, iradiere dorsală, însoţită de constipaţie cronică şi pierdere progresivă în greutate, eventual cu melenă sau hemoragii oculte.

Colica saturnină:

- apare în intoxicaţia cu plumb;
- dureri intense periombilicale şi semne de ocluzie intestinală (vărsături alimentare, bilioase, poracee) se asociază cu constipaţie rebelă şi creşterea tensiunii arteriale; se diferenţiază de ocluzia intestinală prin prezenţa contracturii abdominale difuze (durerea şi oprirea tranzitului gazos cedează la apăsarea progresivă şi susţinută pe abdomen, ce determină eliminarea gazelor);
- semne de intoxicaţie cu Pb: plumbemie şi plumburie crescute (>30 mg‰ în ser şi >100 mg‰ în urină), granulaţii toxice în eritrocite.

Colica din porfirie:

- durerile abdominale colicative se asociază cu stare de astenie generală şi emisia de urini de culoare bordo, ce se închid la culoare în contact cu aerul prin oxidarea coproporfirinelor;
- semne sugestive: pilozitate la nivelul regiunii malare, antecedente de fotodermatoză (primăvara, toamna).

Tenesmele rectale:

- senzaţie de tensiune şi constricţie în regiunea anală, cu necesitatea imperioasă de defecaţie, fără realizarea acesteia sau cu eliminarea unui scaun redus cantitativ sau numai de mucus;
- cauze: rectită, rectosigmoidită, fisuri anale, boli prostatice şi de uretră posterioară

Rectalgia (proctalgia):

- durere ce apare în accese de la câteva minute până la câteva ore, în afara defecației, cu caracter de arsură sau fulguratie, uneori iradiată în coccis, fese, rădăcina coapsei;
- cauze: neoplasm rectal, tromboflebita hemoroidală, fisura anală.

Durerea abdominală prin suferinte extradigestive:

- pneumonii localizate în lobii inferiori;
- infarct miocardic acut – durere cu sediu abdominal (frecvent epigastric);
- zona zoster la debut, când nu există încă erupția veziculoasă;
- patologie vertebrală (inflamatorie, degenerativă, neoplazică);
- afecțiuni renale;
- suferințe ale organelor genitale.

MELENA

Melena constă în eliminarea de sânge digerat (aspect de "păcură"-culoare neagră, lucioasă, semiconsistent), semn al unei hemoragii între orofaringe și hemicadrul colic drept.

Cantitatea minimă de sânge care determină un scaun melenic este de 80 ml, iar stagnarea sângelui în intestin trebuie să fie de minim 8 ore. Pierderea a 500-700 ml sânge determină scaune melenice repetate, la 3-5 zile după oprirea hemoragiei.

Cauzele cele mai frecvente: efracția varicelor esofagiene și gastrice, ulcer gastro-duodenal, diverticuli cu eroziuni sângerânde, polipi ulcerați, cancer.

Diagnostic diferențial:

- consum de:
  - alimente: afine, mere, sfeclă roșie, spanac, salam sau tobă roșie;
  - medicamente cu fier sau bismut;
- hematochezis: eliminarea de sânge prin scaun (culoare roșu aprins sau roșu maroniu) provenit dintr-o leziune de sub unghiul lui Treitz sau dintr-o sângerare masivă cu accelerarea tranzitului intestinal;
- rectoragia: sângele coafează scaunul și are origine rectosigmoidiană.

DIAREEA ȘI CONSTIPAȚIA

Diareea reprezintă eliminarea frecventă de scaune neformate, ce conțin resturi alimentare, produse patologice, puroi, mucus, sânge.

Constipația cronică reprezintă evacuarea insuficientă sau întârziată a conținutului intestinal.

SINDROMUL BUCAL

La nivelul cavității bucale se pot pune în evidență modificări și leziuni caracteristice unor boli locale și generale.

Boli generale care evoluează cu manifestări buco-faringiene:

- diabet zaharat, avitaminoze, dislipidemii, amiloidoză;
- anemii, leucemii acute și cronice, sindroame hemoragipare;
- sindrom Sjögren, lupus eritematos sistemic, boala Behçet;
- ulcerul gastric și duodenal, hepatita cronică, ciroza hepatică, parazitozele intestinale;
- boli respiratorii;
- boli cardiovasculare;
- afecțiuni dermatologice: pemfigus;
- reacții medicamentoase.

HALENA ȘI HALITOZA

Halena și halitoza definesc modificările mirosului aerului expirat, percepute de bolnav sau/și anturajul acestuia.

HALENA (90%) se datorește unor modificări patologice la nivelul cavității bucale (dentare sau mucoase).

Cauze dentare:

- igiena deficitară;
- carii profunde;
- retenția unor resturi alimentare și degradarea lor la nivelul cavității bucale;
- acumularea și deficiența de îndepărtare a plăcii dentare bacteriene.

Microorganismele conținute la nivelul plăcii bacteriene (majoritatea bacterii **gram-negative** sau **anaerobe** - *Treponema dentaris, Porphyromonas gingivalis, Haemophylus, Veillonella, Fusobacterium*) modifică enzimatic anumiți aminoacizi (cistină, cisteină, metionină), rezultând substanțe cu miros neplăcut (metilmercaptan, dimetilsulfid, sulfid de hidrogen).

Cauze mucoase:

- parodontopatii marginale cronice;
- stomatite ulcero-necrotice (leucemii acute, agranulocitoză, intoxicații cu mercur, bismut);
- stază salivară;
- pH-ul alcalin al salivei (favorizează colonizarea bacteriană).

Obiectivarea unor modificări ale aerului expirat de bolnav se poate face pe cale instrumentală, prin cuantificări organoleptice (determinarea unor substanțe de tipul H_2S, CH_3SH, $(CH_3)_2S$ cu „Halimeter Interscan Corporation Chatsworth").

HALITOZA (10%) cuprinde etiologia extrabucală:

- cauze nazo-faringiene:
  - angine, amigdalite, infecţii de cavum;
  - rinita cronică, ozena, sinuzita;
  - tumori nazale şi faringo-amigdaliene;
- cauze digestive:
  - aerofagie;
  - esofagite, stricturi şi diverticuli esofagieni;
  - gastrita cronică, cancerul gastric (hemoragia digestivă superioară – miros de H_2S);
  - afecţiuni colecistice;
  - afecţiuni intestinale (ileus – miros fecaloid);
  - afecţiuni hepatice (ciroza hepatică – miros de ficat crud);
- cauze pulmonare:
  - marii fumători (miros de tutun);
  - bronşite fetide;
  - abcesul pulmonar şi gangrena pulmonară (miros cadaveric);
  - tuberculoza cavitară;
- cauze metabolice:
  - diabet zaharat decompensat (miros de acetonă);
  - fenilcetonurie (miros de şoarece);
- alte cauze:
  - insuficienţa renală cronică decompensată (miros amoniacal, de uree);
  - intoxicaţii cu acid cianhidric-HCN, cianură de potasiu-KCN (miros de migdale);
  - intoxicaţii cu fosfor-P;
  - intoxicaţii cu arsen-As (miros de usturoi).

MODIFICĂRI ALE MORFOLOGIEI ŞI FUNCŢIEI GLANDELOR SALIVARE

Glandele salivare principale (parotide, submandibulare, sublinguale) şi accesorii (labiale, jugale, palatine, linguale) pot fi sediul patologiei de origine inflamatorie, litiazică şi tumorală.

TULBURĂRILE SECREŢIEI SALIVARE

Volumul normal al secreţiei salivare (500-1500 ml/24 ore) este produs în proporţie de:

- 70% - glande submaxilare;
- 25% - glande parotide;
- 4% - glande sublinguale;
- 1% - glande accesorii.

HIPERSALIVAŢIA (SIALOREEA)

Cauze:

- fiziologice:
  - erupţia dentară;
  - răspuns alimentar necondiţionat sau condiţionat;
  - sarcină;
  - emoţii;
- patologice:
  - buco-faringiene (stomatite, glosite, angine);
  - esofagiene (tumori, corpi străini);
  - gastrice (boala ulceroasă, gastrită, hernie hiatală);
  - ciroza hepatică;
  - pancreatita cronică;
  - parazitoze (helmintiaza);
  - hipotiroidie;
  - neurologice (boala Parkinson, meningioame);
  - medicamentoase (pilocarpină, iodură de mercur, L-Dopa).

HIPOSALIVAŢIA (XEROSTOMIA)

Cauze:

- sindromul Sjögren;
- stări hipertoxice, hipertimice;
- denutriţie, anemii;
- enterocolită acută;
- botulismul;
- diabet zaharat dezechilibrat;
- stări hiperosmolare;
- medicamentoase (anticolinergice, antihistaminice, antidepresive triciclice).

Examenul clinic şi funcţional evidenţiază consecinţele xerostomiei:

- uscarea limbii şi a mucoasei bucale;
- inflamaţia glandelor salivare, carii, edentaţie;
- disfonie;
- tulburarea digestiei gastrice şi intestinale.

Teste pentru hiposialie:

- testul bucății de zahăr: după introducerea unui cub de zahăr în cavitatea bucală, timpul de solubilizare crește de la 3 minute la 10-20 minute;
- măsurarea debitului salivar (normal 4ml/10 minute).

SIALOADENITELE

Patologia inflamatorie a glandelor salivare este de cauză virală (virusul urlian – oreion, coxsackie, ECHO, cytomegalovirus, virusul Epstein-Barr) sau bacteriană, gram negativă sau gram pozitivă.

Parotidita epidemică (oreionul) este cea mai frecventă afecțiune salivară (la copil și adultul tânăr). Tumefacția parotidiană este unilaterală la debut și apoi bilaterală, dureroasă spontan și la palpare, însoțită de febră și otalgie.

SIALOLITIAZA

- cel mai frecvent la nivelul glandelor submandibulare;
- caracteristici clinice (evidențiate mai ales în timpul mesei):
  - tumefacție submandibulară de apariție bruscă în timpul mesei, ce dispare după eliminarea unei cantități crescute de salivă;
  - colica salivară: retenție salivară completă cu durere și tumefacția glandei.

SIALOZELE

- definesc afecțiuni cronice, non-infecțioase sau tumorale;
- manifestări: tumefacție și hiposalivație;
- cauze:
  - distrofice: carențe vitamino-proteice, alcoolism, dislipidemii, anorexie mentală, diabet, gută;
  - maladii sistemice: sindromul Sjögren, leucemii (sindrom Mikulicz), sarcoidoză (în cadrul căreia putem întâlni rar sindromul Hereford care asociază paralizie facială periferică și uveită), mucoviscidoză, sindromul imunodeficienței dobândite.

MODIFICĂRI ALE GUSTULUI

HIPERGEUZIA definește exagerarea senzațiilor gustative și se întâlnește în:

- nevroze;
- fiziologic: graviditate, degustători, bucătari, cofetari.

HIPOGEUZIA, diminuarea senzaţiilor gustative, se întâlneşte în:

- tumori cerebrale;
- nevroze;
- consecutiv administrării unor medicamente.

PARAGEUZIA, prezenţa unor senzaţii gustative anormale, se întâlneşte numai în situaţii patologice:

- gust amar matinal (afecţiuni hepato-biliare);
- gust acru (gastrita hipersecretorie, ulcerul duodenal);
- gust dulce (diabet zaharat, intoxicaţia cu plumb);
- gust metalic (anemie Biermer, nevroze, protezare cu aliaje metalice);
- gust iute şi metalic (boli neoplazice).

MODIFICĂRI ALE BUZELOR

- macrocheilia se întâlneşte în acromegalie, cretinism, angioame şi limfangioame localizate la buze;
- buzele subţiri şi rigide se întâlnesc în sclerodermie;
- cicatrici radiare la nivelul comisurilor bucale în lues;
- dehiscenţe ale buzei superioare (cheiloschizis) se întâlnesc în anomalia numită „buză de iepure"; în anomalia numită „gură de lup" (cheilopalatoschizis) pacientul prezintă şi comunicare oro-nazală prin anomalia de sutură a oaselor palatine;
- depozite maroniu-negricioase, aderente de buze (fuliginozităţi), apar în evoluţia bolilor infecţioase febrile grave;
- lentigouri periorale în sindromul Peutz-Jeghers;
- hemangioame specifice în boala Rendu-Weber-Osler;
- herpesul labial apare în afecţiuni febrile (pneumonie, paludism, meningite) şi catamenial;
- impetigo streptococic este caracterizat de vezicule cu evoluţie spre cruste melicerice;
- „angulus infectiosus oris" determină fisuri produse de infecţia cu *Streptococcus plicatilis* sau carenţa persistentă de Fe şi vitamina B_2;
- şancrul sifilitic labial (ulceraţia este însoţită de adenopatie regională);
- cheilozis apare în evoluţia cancerului de buză sub forma unei asocieri de fisuri, cruste şi abcese.

MODIFICĂRI GINGIVALE

Hipertrofia gingivală poate avea cauze diverse:

- constituțională;
- modificări hormonale (pubertate, sarcină);
- mixedemul;
- hipovitaminoză C, când coexistă și modificări inflamatorii de gingivită hemoragică;
- diabet zaharat;
- parazitoze intestinale;
- boala Letterer-Siwe și granulomul eozinofil (granulomatoze din grupul histiocitozelor);
- leucemia acută mieloidă promielocitară;
- reticulosarcom, leucemie limfatică cronică, leucemie mieloidă cronică, poliglobulia Vaquez;
- medicamentoasă (difenilhidantoină, estrogeni, anticonceptionale, corticosteroizi, calciu-blocante).

Gingivitele sunt afecțiuni inflamatorii ale mucoasei gingivale, caracterizate prin hipertrofie, roșeață, secreții seroase și sanguinolente, ulcerații.

Tipuri morfologice și etiologice:

- gingivitele din intoxicația cu metale grele:
  - saturnină (caracterizată de prezența lizereului Burton gri-albăstrui);
  - mercurială (ulcero-necrotică însoțită de ptialism);
  - bismutică (lizereu albăstrui-roșietic);
- gingivitele din diabetul zaharat și hipovitaminoze, sarcină;
- gingivita acută necrotică și hemoragică din leucemii acute și agranulocitoză.

MODIFICĂRI VESTIBULARE

Semnul Köplik, patognomonic pentru rujeolă, apare după 2-4 zile de la debut, sub forma unor pete albicioase înconjurate de o zonă eritematoasă, la nivelul mucoasei jugale din dreptul molarilor 1 și 2 ai arcadei inferioare.

Enantemul mucoasei vestibulare se întâlnește și în scarlatină, rubeolă, candidoză bucală.

Tumefacția canalului Stenon poate fi:

- inflamatorie: parotidită (epidemică, recidivantă, supurată);
- tumorală: limfosarcom, fibrom, encondroame.

STOMATITELE

Clasificare morfopatologică:

- eritematoasă (enantem, edem, hipersialie, foetor);
- aftoasă (vezicule cu conținut opalescent pe mucoasa jugala, limbă și buze);
- ulceroasă și ulcero-membranoasă;
- gangrenoasă (termenul „noma" definește distrucția gangrenoasă).

Clasificare etiologică:

- primitivă;
- secundară (diabet zaharat, insuficiență renală acută, insuficiență renală cronică, leucemie acută, hepatită cronică, ciroză hepatică).

Ulcerațiile aftoase recurente se întâlnesc:

- 20% la pacienții spitalizați;
- 10% în practica generală.

Ulcerațiile aftoase minore, cu diametre sub 1 cm, în număr de cel puțin 3-5, răspândite pe mucoasa jugală, buze, limbă, palat, se vindecă spontan fără persistența unei cicatrici.

Ulcerațiile majore, cu diametre de peste 1 cm, se extind spre mucoasa palatului și faringe, se vindecă într-un timp mai îndelungat, lăsând cicatrici.

Etiologia nu este cunoscută, dar sunt întâlnite cu o preponderență mai mare la sexul feminin, în legătură cu ciclul menstrual sau cu anumite afecțiuni precum boala celiacă sau boala Crohn.

DUREREA BUCALĂ

Durerea la nivelul părților moi are caracter de arsură și se întâlnește în:

- anemia Biermer, reflux gastro-esofagian, deficiențe nutriționale (fier, vitamina B_2);
- lichen plan, candidoză bucală, mucită alergică;
- proteze dentare din metacrilat de metil, epoxid, acrilat sau aliaje de palladiu și mercur;
- idiopatic – femeia la menopauză.

Durerea dentară poate fi de origine:

- infecțioasă:
  - pulpită (durerea este agravată de stimularea termică);
  - abces apical sau periodontal (durere la stimuli mecanici, tumefiere, mobilitate dentară);
  - gingivită ulcero-necrotică (ulcerație gingivală, halenă fetidă, stare generală afectată);

- pericoronarita molarului de minte (tumefiere locală, trismus, afectarea stării generale);
- alveolită (durere, alveola dentară vidată, halenă fetidă);

➢ neinfecţioasă:
- complicaţiile tratamentelor dentare:
- după obturarea canalelor dentare;
- după intervenţii chirurgicale;
- hematom postanestezic;
- emfizem;
- muşcătură;
- traumatisme;
- artrita temporo-mandibulară.

MODIFICĂRI ALE LIMBII

Modificări de volum:

➢ macroglosie:
- sindrom Down;
- acromegalie, mixedem;
- amiloidoză;
- hemangioame şi limfangioame;

➢ microglosie:
- paralizia generală progresivă;
- hemiatrofie (paralizia nervului XII, tabes).

Modificări de culoare şi aspect:

➢ limbă saburală – acoperită de un strat albicios-cremos (anorexie, dieta hidrică, igiena deficitară);
➢ limbă "de porţelan" - albă, cu margini rosii (în gripă);
➢ limbă roşie cu papile evidente (insuficienţă hepatică, diabet zaharat, ulcer gastric şi duodenal);
➢ limbă roşie şi cu atrofie papilară - glosita Hunter (anemie Biermer, sindrom Plummer-Vinson);
➢ limbă roşie-violacee – „limbă magenta" (avitaminoză B_2);
➢ limbă uscată, „prăjită" (deshidratări, sindrom Sjögren);
➢ limbă "de papagal", acoperită de un strat gros, uscat, de culoare brun-negricioasă;
➢ limbă neagră, piloasă, pare acoperită cu filamente negre, datorită prezenţei unor microorganisme cianogene;
➢ limbă geografică (glosită benignă exfoliativă);

- limbă scrotală (congenital, achilie gastrică, anemie Biermer);
- limbă foliacee (fără semnificație);
- limbă parchetată (lues);
- limbă cu leucoplazie (infecție cu Candida).

Ulcerații linguale:

- traumatice (proteze dentare);
- luetice (șancru lingual);
- tuberculoase (tuberculoza laringiană se asociază de obicei cu tuberculoza lingual ulcerată);
- neoplasme ulcerate.

DUREREA LINGUALĂ (GLOSODINIE/GLOSALGIE)

Cauze:

- traumatisme prin dantură defectuoasă sau proteze dentare viciate;
- cancer lingual;
- anemia Biermer;
- sindroamele sideropenice Plummer-Vinson și Patterson Kelly;
- stomatita infecțioasă;
- tuberculoza lingual;
- intoxicații;
- nevroze.

MODIFICĂRILE PLANȘEULUI BUCAL ȘI ALE PALATULUI

Încă de la naștere se poate pune în evidență un fren lingual scurt (ankiloglosie) care poate antrena defecte de vorbire.

Glandele salivare de la acest nivel pot fi sediul unor tumorete chistice (ranule), apărute prin obstrucția canalului Wharton, sau al sialoadenitelor, sialolitiazei (cu fosfat sau carbonat de calciu).

Angina Ludwig este o celulită cu punct de plecare de la infecțiile molarilor, în care planșeul bucal este tumefiat.

Bolta palatină ogivală se întâlnește în rahitism, sindrom Marfan, anomalii cromosomiale.

Cheilopalatoschizisul asociază despicătura buzei superioare cu defecte de sutură ale oaselor palatine.

Reflexul palatin (cale aferentă prin nervii V și IX și eferentă prin IX și X) este abolit în difterie, sindrom bulbar și pseudobulbar și pacientul prezintă o voce nazonată și refluxul lichidelor sau alimentelor pe nas.

Planșeul bucal și palatul mai pot fi sediul unor tumori și erupții herpetiforme.

MODIFICĂRI ALE FARINGELUI ŞI AMIGDALELOR

Inflamaţia istmului faringian poartă denumirea de **anginã**. Principalele simptome sunt disfagia, odinofagia, sialoreea, febra, cefaleea.

Anginele roşii:

- eritematoasă:
  - epifenomen în cadrul unor afecţiuni infecţioase (gripă, scarlatină, febră tifoidă, toxoplasmoză);
  - angine infecţioase produse de streptococul β-hemolitic (cu risc de apariţie consecutivă a reumatismului articular acut şi glomerulonefritei difuze acute);
- flegmonoasă: afectează amigdalele şi peretele posterior al faringelui care bombează, pacientul prezentând trismus, adenopatie şi otalgie reflexă.

Anginele albe:

- pultacee:
  - poate lua aspect folicular sau lacunar (dopuri de puroi localizate în criptele amigdaliene);
  - agenţi etiologici: streptococ, pneumococ, stafilococ;
- pseudomembranoasă:
  - apar pseudomembrane albe, aderente de amigdale şi luetă şi adenopatia satelită;
  - cauze: difterie, scarlatină, mononucleoză infecţioasă, lues (primar, secundar), infecţii cu streptococ sau pneumococ;
  - micotice (candidoze, actinomicoze).

Anginele ulcerative:

- ulceraţii superficiale cu evoluţie benignă se întâlnesc în herpangină, angine cu virusul Cocksackie şi virusul herpetic şi în angina Duguet din febra tifoidă;
- şancrul sifilitic amigdalian unilateral este o ulceraţie superficială cu margini abrupte, bază indurată şi adenopatie satelită.

Anginele ulcero-necrotice:

- produse prin asocierea infecţiei cu streptococ β-hemolitic virulent şi germeni anaerobi;
- se întâlnesc în hemopatii maligne, tuberculoza faringiană, luesul secundar, neoplasmele amigdalian şi faringian;
- ulceraţia din tuberculoza amigdaliană este neregulată, indoloră, acoperită de exsudat şi însoţită de adenopatie cervico-submandibulară;
- angina ulcero-necrotică Henoch se prezintă cu ulceraţii profunde la nivelul amigdalelor şi pilierilor, depozite cenuşii, manifestări septicemice, salivaţie abundentă, „foetor ex ore", adenopatie.

Anginele gangrenoase se caracterizează prin:

- necroze întinse şi ulceraţii profunde cu fund negricios, hemoragic;
- sialoree;
- halenă fetidă;
- adenopatie;
- sunt produse prin infecţii asociate cu Bacteroides funduliformis şi clostridii;
- angina fusospirilară Plaut-Vincent, uni sau bilaterală, produsă de bacili fusiformi gram negativi şi spirili gram pozitivi, este o angină ulcero-necrotică şi gangrenoasă.

Abcesul retrofaringian, posibilă complicaţie a anginelor, se evidenţiază prin tuşeul peretelui posterior al faringelui.

Patologia tumorală este reprezentată de:

- limfosarcomul amigdalian;
- reticulosarcomul amigdalian (ambele au ca manifestări principale, în afara prezenţei tumorii, disfagia şi odinofagia înaltă);
- carcinomul de naso-faringe (pacientul prezintă otalgie şi metastaze ganglionare).

SEMIOLOGIA AFECŢIUNILOR ESOFAGULUI

SINDROMUL ESOFAGIAN

Sindromul esofagian este ansamblul de simptome şi semne clinice, endoscopice, ecografice, radiologice, manometrice, pH-metrice şi radioizotopice care caracterizează afecţiunile esofagiene.

Simptomul dominant este disfagia, alături de care sunt prezente durerea retrosternală, odinofagia, pirozisul, regurgitaţiile, eructaţiile şi tusea.

Patogenie:

- spasme:
  - inflamaţii (esofagite acute şi cronice);
  - iritaţii (mecanice, corpi străini, iradiere, chimioterapie, substanţe caustice);
- stenoze:
  - benigne (stenoze peptice, achalazie, boala Crohn, boala Behçet);
  - maligne;
- compresiuni: anevrism de aortă, tumori mediastinale.

SIMPTOMATOLOGIE

Disfagia

Disfagia reprezintă dificultatea la deglutiție, cu senzația de oprire retrosternală a bolului alimentar, însoțită de odinofagie (durere esofagiană la deglutiție).

Cauze:

- anomalii esofagiene anatomice;
- disfuncția aparatului neuromuscular.

Clasificare:

- evolutiv:
  - acută:
    - se instalează în plină sănătate sau survine pe o suferință anterioară a esofagului, la care se adaugă un spasm sau deglutiția unui bol alimentar voluminos, consistent, insuficient masticat;
    - se caracterizează prin dramatism, cu senzația de oprire a bolului alimentar, sufocare și moarte iminentă (manevra Heimlich, de compresiune a bazei toracelui, poate fi salvatoare!);
  - cronică: evoluează intermitent, progresiv sau paradoxal;
- topografic:
  - disfagie înaltă, oro-faringiană (de transfer): constă în imposibilitatea formării bolului alimentar și a pasajului lui esofagian, ceea ce determină înnecare, refluare nazală a alimentelor și salivei, tuse, hipersalivație;
    - cauze:
      - mecanice: tumori ale istmului bucal (limbă, faringe, gât), diverticuli Zenker, osteofite cervicale anterioare voluminoase;
      - imunologice si neuromusculare: miastenia gravis, miopatia din tireotoxicoză, leuconevraxită, poliomielită, scleroza laterală amiotrofică, accidente vasculare cerebrale, sindroame pseudobulbare, dermatomiozită, sclerodermie, morfinomanie;
  - disfagie esofagiană sau de transport (propriu-zisă): determinată de obstrucții esofagiene funcționale sau organice;
  - disfagie de evacuare:
    - funcțională (achalazia cardiei);
    - organică (cancer, boala Chagas, morfinomanie);
- în funcție de tipul alimentelor care declanșează disfagia:
  - selectivă pentru solide: pâine, carne;

- globală (pentru solide şi lichide);
- paradoxală (pentru lichide, nu şi pentru solide).

Disfagia trebuie diferenţiată de senzaţia de corp străin retrosternal („globus istericus"), manifestare pur subiectivă, ce apare în nevroze.

Odinofagia

Odinofagia este durerea esofagiană ce apare la deglutiţie; este o durere cu sediu retrosternal şi iradiere posterioară, care poate fi însoţită de disfagie.

Odinofagia apare mai ales în contracţiile anormale ale esofagului pe care le întâlnim în spasmul difuz esofagian şi în situaţia esofagului „în cleşte de spart nuci" (nutcracker).

Pirozisul

Pirozisul este senzaţia de arsură intensă, predominant retrosternală, cu iradiere posterioară şi la baza gâtului, care apare în afecţiuni funcţionale sau organice, sau se poate întâlni episodic şi la persoane sănătoase, legat de consumul unor alimente (alcool, condimente, alimente prăjite).

Pirozisul este asociat frecvent cu refluxul gastro-esofagian, ce apare în mai multe afecţiuni (dispepsia şi esofagita de reflux, hernia transhiatală, polipii cardiali, ulcerul gastric şi duodenal, cancerul gastric cardial şi piloric) şi devine simptomatic prin mecanisme diverse:

- incontinenţa cardiei:
  - mese abundente, consumul de alcool, ciocolată;
  - medicamente: antiinflamatoare nesteroidiene, anticolinergice;
- întârzierea golirii stomacului în ulcerul duodenal, cancerul antral, stenozele duodenale;
- insuficienţa mecanismului de clearance: diabet zaharat, sclerodermie, postiradiere, spasm difuz esofagian;
- agresivitatea lichidului refluat:
  - acid (suc gastric);
  - alcalin (bilă, suc pancreatic sau intestinal);
  - mixt (acid şi alcalin);
- sensibilitatea crescută a mucoasei în absenţa altor factori.

Durerea retrosternală propriu-zisă

- caracter asemănător cu durerea din angina pectorală, de care trebuie diferenţiată (gheară, opresiune);
- iradiază în spate, gât, umeri, dar nu iradiază lateral;
- persistă ca durere surdă;
- cedează la alcaline;
- asociată cu alte simptome de reflux esofagian;
- apare după efort, în poziţie aplecată.

Regurgitaţiile

Regurgitaţia reprezintă revenirea la nivelul cavităţii bucale a alimentelor ingerate, parţial digerate, neînsoţită de greaţă sau de efort de expulzie. Se întâlneşte frecvent în incompetenţa cardiei, hernia transhiatală, diverticuli esofagieni, tulburări de motilitate esofagiană.

Alte simptome: mericism, hipersialie, sughiţ, disfonie, tulburări respiratorii (astm), sindrom de compresiune mediastinală, mediastinite.

Examenul obiectiv al pacientului adaugă semne generale sau locale care orientează diagnosticul:

- slăbire în greutate, paloare: cancer esofagian;
- dispariţia pulsului la artera radială în timpul deglutiţiei: prezenţa arterei lusoria.

EXPLORAREA ESOFAGULUI

Examenul radiologic al esofagului utilizează sulfatul de bariu, studiind morfologia (examenul cu pastă lichidă), dar şi motilitatea (examenul cu pastă groasă). Pacientul poate fi examinat în ortostatism, clinostatism, procubit, folosindu-se anumite manevre utile mai ales în evidenţierea refluxului gastro-esofagian: Valsalva, Müller, Trendelenburg.

Fibroendoscopia utilizează în prezent explorarea videoendoscopică, care oferă o rezoluţie mult mai bună a imaginii; are avantajul studiului leziunilor microscopice prin biopsia mucoasei esofagiene.

Ecoendoscopia reprezintă o combinaţie între endoscopia digestivă şi ecografia cu rezoluţie înaltă; este în continuă perfecţionare, tehnicile Doppler permiţând aprecierea asupra vascularizaţiei şi leziunilor inflamatorii şi neoplazice.

Computertomografia permite stadializarea neoplasmului esofagian, a varicelor esofagiene.

Manometria realizează măsurarea presiunilor la nivelul sfincterelor esofagiene. În mod normal, în repaus, presiunea sfincterului esofagian superior este de 60-100 mmHg, iar a sfincterului esofagian inferior 25-40 mmHg. Tehnicile moderne permit chiar monitorizarea presiunii esofagiene timp de 24 de ore, în timpul meselor sau al somnului. Scăderea presiunii bazale a sfincterului esofagian inferior sub 6 mmHg defineşte condiţia de apariţie a refluxului gastro-esofagian.

pH-metria înregistrează curba pH-ului intraesofagian; înregistrarea unui pH<4 pentru o perioadă mai mare de 10 secunde certifică prezenţa refluxului gastro-esofagian acid.

De Meester şi colaboratorii au propus realizarea unui scor care să evalueze perioadele de reflux esofagian:

- % din durata totală cu pH<4;

- % episoade diurne cu pH<4;
- % episoade nocturne cu pH<4;
- număr total de episoade de reflux esofagian;
- număr de episoade de reflux cu durata peste 5 minute;
- durata celui mai lung episod de reflux.

Teste de provocare a durerii esofagiene:

- testul Bernstein (testul perfuziei acide) constă în instilarea în esofag a unei soluții de acid clorhdric N/10 care reproduce durerea esofagiană și permite diagnosticul esofagitei;
- testul administrării de endorphonium sau metacolină;
- testul dilatării cu balonaș;
- teste izotopice pentru aprecierea clearance-ului esofagian.

TULBURĂRI MOTORII ESOFAGIENE
CLASIFICARE (Richter 1991)

1. Tulburări funcționale ale sfincterului esofagian superior și esofagului cervical
2. Achalazia
3. Tulburări motorii de tip spastic ale esofagului inferior
4. Tulburări motorii esofagiene în boli de sistem

1. Tulburări funcționale ale sfincterului esofagian superior și esofagului cervical

Din punct de vedere clinic pacienții prezintă disfagie de transfer orofaringiană și regurgitare bucală, ceea ce predispune la aspirație bronșică și tuse cronică.

Diagnosticul este facilitat prin tehnici ca cineradiografia, manometria, scintigrafia, rezonanța magnetică nucleară, laringo-esofago-scopia.

Cauze:

- tulburări funcționale ale sfincterului esofagian superior:
  - hipertonie: sindrom Plummer-Vinson, reflux gastro-esofagian, globus histericus, stress, postlaringectomie;
  - hipotonie: miastenia gravis, distrofia miotonică, scleroza laterală amiotrofică;
  - relaxare incompletă: achalazia crico-faringiană, hipertrofia mușchilor crico-faringieni, deschidere tardivă (sindromul Riley–Day), închidere rapidă asociată diverticulului Zenker;
- tulburări funcționale ale esofagului cervical (1/3 superioară):
  - afecțiuni musculare: polimiozita, dermatomiozita, distrofii musculare, miastenia gravis, miopatii metabolice și endocrine;

- afecțiuni neurologice: accident vascular cerebral, boala Parkinson, leuconevraxita, neuropatii, tumori cerebrale;
- afecțiuni locale: inflamatorii, neoplazice, cicatriceale.

2. Achalazia

Definiție: tulburare motorie a musculaturii netede esofagiene, consecutivă degenerării și reducerii numărului celulelor ganglionare (plexul Auerbach), de etiologie neprecizată, ce determină un defect de relaxare al vestibulului esofagian la pasajul bolului alimentar. Afecțiunea este mai frecventă între 20 și 40 de ani.

Caracteristici fiziopatologice:

- relaxare incompletă a sfincterului esofagian inferior;
- normo/hipertonia sfincterului esofagian inferior (presiunea este aproximativ 30 mmHg);
- unde peristaltice absente (achalazie atonă);
- unde aperistaltice simultane (achalazie "viguroasă").

Tablou clinic

Disfagia are evoluție cronică, intermitentă, variabilă ca intensitate, crește la emoții; poate fi prezentă atât pentru solide, cât și pentru lichide sau paradoxală. Trecerea bolului alimentar în stomac este favorizată de manevre precum:

- înghițiri repetate;
- hiperextensia gâtului;
- tragerea umerilor înapoi;
- manevra Valsalva;
- ingestia de alcool.

Durerea toracică:

- este mai intensă la debut, intensitatea scăzând paralel cu dilatarea esofagului; situația în care persistă la aceeași intensitate la 2-3 ani de la debut, corespunde „achalaziei viguroase";
- durerea este resimțită retrosternal, cu iradiere spre gât și brațe;
- are caracter intermitent (colica esofagiană) sau continuu;
- intensificată de deglutiție (odinofagie).

Pirozisul:

- este secundar producerii de acid lactic, prin fermentarea alimentelor din esofag;
- este tardiv postprandial și nu se ameliorează după administrarea de antiacide sau blocante ale receptorilor H_2.

Regurgitarea (vărsătura esofagiană), conținând alimente nedigerate și salivă, apare la câteva ore postalimentar, este spontană sau provocată de schimbarea poziției corpului; se însoțește de simptome respiratorii (tuse, dispnee).

Sughițul apare consecutiv dilatării esofagului.

Evoluția este marcată de denutriția progresivă și infecțiile respiratorii repetate.

Explorări paraclinice

Examenul radiologic

Radiografia toracică evidențiază lărgirea mediastinului, cu contur dublu, micșorarea sau dispariția camerei cu aer a stomacului. La examenul baritat esofagul este dilatat, uneori cu aspect sigmoidian, cu segmentul distal conic, simetric, regulat ("în cioc de pasăre"). Mișcările peristaltice sunt absente sau se constată contracții simetrice repetitive aperistaltice (achalazia viguroasă); după administrarea de nitrit de amil sau glucagon aceste modificări se reduc. La proba cu metacolină se obține peristaltică anarhică.

Endoscopia:

- esofag dilatat, cu lichid de stază și alimente în cantitate crescută;
- mucoasa poate fi normală sau modificată (friabilă, cu ulcerații, depozite de Candida);
- sfincterul esofagian inferior se relaxează la presiunea exercitată de endoscop;
- insuflația cu aer nu relaxează sfincterul esofagian inferior.

Manometria esofagiană:

- absența contracțiilor peristaltice în ½ distală a esofagului;
- relaxarea sfincterului esofagian inferior este incompletă sau relaxarea este normală dar de scurtă durată;
- presiunea sfincterului esofagian inferior în repaus este de trei ori mai mare decât valoarea normală;
- crește raportul presiune esofagiană/presiune gastrică.

Scintigrafia este puțin utilizată, deoarece nu este o explorare specifică achalaziei.

Complicații:

- infecții bronhopulmonare: bronșite, pneumonii, supurații;
- scădere progresivă în greutate;
- esofagită cu stenoză secundară;
- cancerul esofagian;
- hemoragia digestivă superioară;
- fistula eso-pericardică.

3. Tulburări motorii de tip spastic ale esofagului inferior

Spasmul esofagian difuz

Spasmul difuz esofagian este o tulburare de motilitate primară caracterizată prin contracții spastice terțiare, neperistaltice:

- spontane (repetitive, de lungă durată);
- declanșate de deglutiție.

Simptomatologie:

- disfagie în 1/3 medie, adesea intermitentă, obligă adesea bolnavul la gesturi care ajută deglutiția (înghițiri repetate în sec, hiperextensia capului, inspirații profunde);
- durerea retrosternală, însoțește disfagia, fiind declanșată de ingestia alimentelor;
- distensia esofagului poate determina tulburări de ritm sau chiar sincopă vaso-vagală („sincopă esofagiană");
- regurgitații din ce în ce mai abundente pe măsura evoluției bolii, care declanșează tusea și dispneea;
- bolnavul scade în greutate progresiv cu agravarea stazei esofagiene.

Examenul radiologic obiectivează contracțiile etajate, cu aspect de tirbușon sau ciupercuțe suprapuse. La proba cu metacholină și betanechol se obțin contracții anarhice, cu absența relaxării cardiei.

Studiul morfopatologic a arătat că musculatura esofagiană este îngroșată (grosimea depășește 20 mm), cu infiltrat eozinofilic, dar plexul mienteric și fibrele nervoase sunt normale.

Esofagul "în cleşte de spart nuci" („nutcracker esophagus"):

- simptomul principal este durerea toracică;
- durerea este provocată de contracțiile peristaltice de amplitudine crescută, care depășesc manometric 180 mmHg.

Hipertonia sfincterului esofagian inferior: este o tulburare spastică localizată la nivelul sfincterului esofagian inferior, ce crește presiunea la acest nivel la mai mult de 45 mmHg și se însoțește de durere și disfagie.

Spasmul esofagian localizat: se prezintă clinic cu durere și disfagie pe o porțiune restrânsă a esofafului mediu.

4. Tulburări motorii esofagiene în boli de sistem: se întâlnesc în colagenoze (sclerodermie, polimiozită, lupus eritematos sistemic) și afecțiuni endocrino-metabolice (diabet zaharat, distiroidii, amiloidoză).

ESOFAGITA PEPTICĂ ȘI REFLUXUL GASTROESOFAGIAN

Definește inflamația esofagului, apărută consecutiv acțiunii secrețiilor refluate în esofag: suc gastric (acid clorhidric și pepsină), bilă (acizi biliari), enzime pancreatice. Rezultă că refluxul poate fi acid, alcalin sau mixt (acid clorhidric și săruri biliare), refluxul mixt fiind cel mai agresiv. La indivizii sănătoși, contactul reflux –

epiteliu care nu depăşeşte 2 ore/24 ore nu produce esofagită. Dezvoltarea esofagitei este condiţionată de apariţia dezechilibrului între factorii de agresiune şi factorii de apărare ai mucoasei.

Factori de apărare:

- secreţia de mucus şi bicarbonat;
- structurile epiteliale;
- circulaţia sangvină.

Factori agresivi: fumatul, alcoolul, consumul de antiinflamatoare nesteroidiene.

Refluxul gastro-esofagian poate fi prezent în mod fiziologic, mai ales postprandial, dar are durată scurtă şi este asimptomatic. Când apar simptomele de reflux fără leziuni ale mucoasei esofagiene se defineşte refluxul simptomatic. Esofagita de reflux reuneşte sindromul clinic cu prezenţa leziunilor inflamatorii ale mucoasei.

Factori determinanţi:

- incompetenţa sfincterului esofagian inferior;
- prelungirea clearance-ului acid esofagian;
- întârzierea evacuării gastrice.

Factori favorizanţi:

- exogeni: alimente, medicamente, alcool şi tutun;
- endogeni: hernia hiatală, obezitatea, diabetul zaharat, stomacul operat, sclerodermia, tumorile abdominale gigante, ascita voluminoasă, emfizemul pulmonar.

Simptomatologia este dominată de pirozis, durere toracică, disfagie, regurgitare şi consecinţele lor respiratorii (tuse, dispnee, disfonie prin laringita cronică). Uneori pot apare hemoragii digestive superioare exteriorizate prin hematemeză sau melenă.

Diagnosticul poate fi susţinut prin mai multe explorări:

- examenul radiologic, proba tradiţională dar mai puţin fiabilă în evidenţierea leziunilor de esofagită; se poate obiectiva cauza refluxului: hernie hiatală, malpoziţie cardiotuberozitară, esofag scurt; refluxul trebuie căutat obligatoriu prin manevre de provocare (Trendelenburg, procubit, Valsalva, Müller); în stadii avansate de evoluţie a esofagitei peptice, pot exista imagini de ulcere sau stenoze esofagiene;
- pH-metrie standard şi monitorizarea continuă a pH-ului;
- examenul scintigrafic;
- endoscopia permite vizualizarea şi stadializarea leziunilor inflamatorii ale mucoasei şi recoltarea biopsiei (evidenţierea metaplaziei epiteliale);
- analiza conţinutului refluxului;
- testul Bernstein (al perfuziei acide).

Stadializarea leziunilor de esofagită prin endoscopie foloseşte clasificarea propusă de Sawary-Miller sau cea lansată la Los Angeles în 1994.

Stadiile Sawary-Miller (I-IV):

- stadiul I – zone de congestie neconfluente în esofagul distal;
- stadiul II – eroziuni şi exsudate confluente dar noncircumferenţiale;
- stadiul III – leziuni hemoragice difuze, exsudative şi pseudomembranoase, circumferenţiale;
- stadiul IV – stenoză sau ulcer esofagian.

Stadializarea Los Angeles (A-D):

- stadiul A – una sau mai multe eroziuni care nu depăşesc lungimea de 5 mm;
- stadiul B – cel puţin o eroziune depăşeşte 5 mm;
- stadiul C – eroziuni multiple, active, dar necircumferenţiale;
- stadiul D – eroziuni circumferenţiale.

Complicaţii:

- stenoza benignă;
- hemoragia, cel mai frecvent ocultă, mai rar hematemeză sau melenă;
- perforaţia;
- neoplasmul esofagian;
- sindromul Barrett (stare precanceroasă): transformarea metaplazică a epiteliului esofagian în epiteliu cilindric gastric sau intestinal.

STENOZE ESOFAGIENE POSTCAUSTICE

Din punct de vedere **clinic** simptomul principal este disfagia acută şi absolută, instalată în context sugestiv (ingestie de substanţe alcaline sau acide, agresive pentru mucoasa esofagiană, accidental sau în scop de suicid) şi durerea retrosternală intensă, însoţite de sialoree. Starea de şoc poate avea gravitate variabilă în funcţie de substanţa ingerată, urmată de febră de tip septic. În 4-6 săptămâni sau câteva luni are loc evoluţia spre stenoze strânse, care interesează porţiuni întinse ale esofagului.

Radiologic se descriu mai multe aspecte:

- esofag cu lumenul îngustat şi contur zimţat;
- falşi diverticuli alternând cu stenoze întinse;
- ulceraţii esofagiene;
- localizări frecvente: deasupra aortei şi a diafragmului.

ULCERUL PEPTIC ESOFAGIAN

Definiţie: ulceraţie ce depăşeşte muscularis mucosae, situată în treimea inferioară a esofagului, însoţindu-se de remaniere sclerozantă în profunzime.

Ulcerul esofagian Barrett apare pe zona de heterotopie de mucoasă gastrică de la nivel esofagian, prin hipersecreția locală de acid clorhidric.

Simptomatologia este centrată de sindromul esofagian (disfagie, durere, odinofagie).

Complicații:

- hemoragii;
- perforații (în mediastin și organele vecine);
- stenoze cicatriciale cu megaesofag secundar.

DIVERTICULII ESOFAGIENI

Clasificare:

- diverticuli superiori: diverticulul Zenker ia naștere printr-o anomalie motorie, la nivelul joncțiunii faringo-esofagiene;
- diverticuli mijlocii (de tracțiune), consecința inflamațiilor și fibrozelor;
- diverticuli inferiori sau epifrenici (anomalie motorie).

Simptome:

- halenă fetidă;
- disfagie progresivă cu sediu superior (diverticuli faringo-esofagieni) sau inferior (diverticuli epifrenici);
- odinofagie;
- durere toracică retroxifoidiană;
- regurgitații;
- tuse iritativă;
- procese septice pulmonare (pneumonii).

În asociere cu alte afecțiuni alcătuiesc următoarele triade:

- triada Lortat-Jacob: diverticuli esofagieni, hernie hiatală/malpoziție cardiotuberozitară și litiază veziculară;
- triada Saint: diverticuli esofagieni, ulcer duodenal, litiază veziculară.

Radiologic sunt descriși ca opacități superioare/epifrenice adiacente lumenului esofagian, cu nivel hidroaeric.

Complicații:

- inflamații și infecții care se pot extinde la mediastin;
- hemoragie;
- perforație;
- malignizare.

FISURA PROFUNDĂ SAU DILACERAȚIA ESOFAGULUI (SINDROMUL MALLORY-WEISS)

Fisurarea profundă a esofagului distal şi stomacului proximal poate apare în cursul vărsăturilor, eructațiilor sau sughițului persistent. În 5% din cazuri se soldează cu o hemoragie digestivă superioară de origine arterială.

RUPTURA ESOFAGULUI

Din punct de vedere **etiologic**, ruptura esofagului poate fi:

- iatrogenă (în cursul endoscopiei);
- spontană (sindromul Boerhaave-Clarcke);
- internă (mediastinite, efuzie pleurală).

CANCERUL ESOFAGIAN

Variante anatomopatologice:

- 50-75% carcinom cu celule scuamoase;
- sub 10% adenocarcinoame (dezvoltate dintr-o zonă de metaplazie Barrett sau zone de mucoasă gastrică heterotopică);
- forme rare: limfoame, sarcoame, melanoame;
- extensie directă de la plămâni şi tiroidă;
- metastaze.

Indiferent de tipul histologic, la momentul diagnosticului este de obicei în stadiul patru, datorită limfaticelor foarte abundente ale esofagului.

Factori predispozanți:

- alcool, fumat;
- stricturi, achalazia cardiei (3% din stenozele caustice se malignizează după 30 de ani de evoluție);
- expunerea la radiații ionizante, azbest, beriliu, micotoxine;
- cancere localizate la cap şi gât;
- sindromul Plummer-Vinson;
- tiloza la vârste înaintate;
- sprue celiac;
- esofag Barrett..

Simptomatologie clinică:

- disfagie rapid progresivă (evoluție sub un an), selectivă pentru solide, apoi completă, şi pentru lichide, odinofagie, eructații;
- durere substernală, disfonie, tuse;
- scădere rapidă şi marcată în greutate (anorexie, deshidratare şi denutriție);

- la examenul clinic se constată anemie, adenopatii (metastaze), hepatomegalie (metastaze hepatice), metastaze osoase.

Diagnostic

Examenul radiologic baritat simplu şi cu dublu contrast diferenţiază cancerul infiltrant, cu aspect de stenoză excentrică, cu pereţi neregulaţi, vegetant (lacuna radiologică) sau ulceraţii (aspect de nişă); uneori furnizează date despre extensia tumorii.

La endoscopie se poate vizualiza direct porţiunea superioară a tumorii, tumora în întregime, sau o stenoză care nu poate fi trecută cu endoscopul (un semn important este retroflexia endoscopului, fără depăşirea zonei îngustate).

La computer tomografie este cuantificată extensia şi diseminarea tumorii.

Ultrasonografia endoscopică are acurateţe maximă în evaluarea profunzimii de pătrundere în straturile esofagului sau ganglionii regionali.

Rezonanţa magnetică nucleară nu şi-a dovedit superioritatea faţă de computertomografie.

Stadializarea TNM

Tumora

- T_{is} – carcinom in situ
- T_0 – fără tumoră
- T_1 – invadează mucoasa şi submucoasa
- T_2 – pătrunde în musculară
- T_3 – ajunge la adventice
- T_4 – invazie în structuri vecine

Metastaze ganglionare

- N_0 – fără adenopatie
- N_1 – prindere ganglionară

Metastaze

- M_0 – fără metastaze
- M_1 – metastaze

Stadii

- Stadiul I: $T_1N_0M_0$
- Stadiul IIa: $T_2/T_3N_0M_0$
- Stadiul IIb: $T_1/T_2N_1M_0$
- Stadiul III: $T_3N_1M_0$ sau orice TN_0M_1
- Stadiul IV: TNM_1

Complicaţii:

- hemoragii;
- perforaţii în mediastin (fistule esofago-bronhice sau esofago-traheale).

HERNIA GASTRICĂ TRANSHIATALĂ

Hernia hiatală defineşte trecerea anormală a stomacului în cavitatea toracică prin orificiul esofagian al diafragmului.

Tipuri de hernie hiatală:

- brahiesofag:
  - congenital (rar);
  - dobândit (esofagita peptică, ulcerul esofagian, inflamaţiile peretelui esofagian determină scurtarea esofagului şi tracţiunea stomacului în mediastin);
- paraesofagiană: marea tuberozitate alunecă prin hiatus, pe lângă esofag, unghiul cardiotuberozitar rămânând subdiafragmatic;
- prin alunecare: esofagul este normal, iar marea tuberozitate şi unghiul cardiotuberozitar ajung în mediastin.

Hernia hiatală determină împingerea stomacului în torace, cu torsionarea şi lărgirea unghiului cardiotuberozitar, scăderea tonusului sfincterului esofagian inferior (sub 6 mmHg) şi reflux gastroesofagian.

Etiologie:

- defecte congenitale în sutura foiţelor diafragmului;
- senescenţa;
- creşterea presiunii abdominale (sarcină, tumori maligne şi benigne, ascită, tuşitorii cronici);
- esofagite;
- cancer esofagian inferior sau cardiotuberozitar.

Simptomatologie:

- poate debuta prin apariţia unor complicaţii instalate fără prodrom (hemoragie digestivă superioară, colaps, crize de angor);
- simptome digestive: pirozis, durere epigastrică înaltă (perixifoidiană), eructaţii frecvente postprandial şi poziţional, regurgitaţii acide (în decubit dorsal, procubit, anteflexia trunchiului); se ameliorează în poziţie şezândă sau ortostatism;
- simptome respiratorii: tuse, bronşite, pneumopatii repetate, dispnee postprandială;
- simptome cardiace: dureri precordiale, palpitaţii, tulburări de ritm (tahicardie paroxistică, extrasistole).

Examenul fizic constată predispoziţia constituţională sau dobândită, la percuţie hipersonoritate timpanică la baza hemitoracelui stâng şi axilă, iar la ascultaţie zgomote hidroaerice „în ecou", percepute la ascultaţia bazei hemitoracelui stâng, ce apar după înghiţirea unui pahar cu apă.

Explorări paraclinice

La radioscopie se pune în evidenţă o opacitate în interiorul unei clarităţi paracardiace; se folosesc manevre de provocare (Trendelenburg, Valsalva, procubit).

Manometria şi pH-metria obiectivează refluxul gastroesofagian prin scăderea presiunii sub 6 mmHg la nivelul sfincterului esofagian inferior sau prin scăderea pH-ului sub 4.

Complicaţii:

- esofagită de reflux;
- ulcer esofagian;
- hemoragie digestivă superioară şi anemie secundară (gastrită erozivă şi sângerări cronice);
- stenoze esofagiene;
- malignizare;
- ştrangularea herniei hiatale generează stare de şoc şi necesită intervenţie chirurgicală de urgenţă;
- torsionarea pungii herniare (volvulusul camerei cu aer a stomacului).

SEMIOLOGIA STOMACULUI ŞI DUODENULUI

SIMPTOME FUNCŢIONALE

Principalele simptome funcţionale care caracterizează semiologia stomacului şi duodenului includ modificările cantitative şi calitative ale apetitului, greaţa şi vărsăturile, durerea epigastrică.

Durerea epigastrică se întâlneşte frecvent în gastrite, ulcer gastric şi duodenal, tumori gastrice, având mecanism de producere diferit: accentuarea peristalticii, distensie sau spasm, inflamaţii ale peretelui gastric, obstacole la evacuare. Intensitatea este variabilă, de la o simplă jenă, până la apariţia unor dureri foarte intense, cu caracter de distensie, presiune, colică (saturnină, tabetică) sau aspect lancinant (ulcer gastric şi ulcer duodenal perforat). Durata variază între 15-30 minute dar se poate extinde la ore sau zile (durere continuă). Durerea discontinuă poate fi condiţionată de mese sau independentă de acestea. Condiţionarea în funcţie de mese caracterizează ritmicitatea şi o clasifică astfel:

- precoce (10-30 minute): ulcerul cardiei;
- semitardivă (1-1,5 ore): ulcerul gastric situat pe mica curbură;
- tardivă (3-4 ore): ulcer antral, gastrită antrală, ulcer de canal piloric;
- hipertardivă (foame dureroasă, cu accentuare postprandială): gastrită, duodenită, cancer gastric.

Periodicitatea are dependență, adeseori, sezonieră. Durerea are factori determinanți și agravanți (consumul de condimente, rântașuri, alcool) sau amelioranți (consumul de lapte și alcaline, golirea conținutului gastric).

EXAMENUL OBIECTIV

La **inspecție**, faciesul poate prezenta următoarele modificări:

- normal sau pletoric în ulcerul duodenal: exces de producție a eritrocitelor prin hipersecreție de factor intrinsec;
- palid (gastrite hemoragice, ulcer gastric sau duodenal după sângerări acute și cronice);
- galben-palid (cancer gastric);
- peritoneal (complicații: perforația ulcerului gastric, duodenal și cancerului gastric);
- pigmentație perioral în polipoza Peutz-Jeghers;
- telangiectazii în boala Rendu-Osler-Weber.

Examenul general de ansamblu

Slăbire în greutate, până la caşexie, se evidențiază în stenoza pilorică, cancerul gastric, gastrita Menétrier.

Adenopatia supraclaviculară stângă (Virchow-Troisier) este caracteristică cancerului gastric.

Inspecția regiunii epigastrice evidențiază:

- contractură musculară, imobilitate abdominală cu respirația (perforație gastrică);
- excavarea regiunii epigastrice (cancer esofagian stenozant, stenoză cardială, ptoză gastrică);
- bombarea regiunii epigastrice (dilatație gastrică acută, volvulus, tumori, stenoză pilorică);
- mișcări peristaltice vizibile spontan sau provocate (semnul Küssmaul din stenoza pilorică).

La **palparea abdominală** apar următoarele modificări:

- diminuarea sau chiar dispariția turgorului abdominal în stenoza pilorică și cancerul gastric;
- palparea unei formațiuni epigastrice în cancerul gastric;
- clapotaj à jeun în staza gastrică.

EXPLORAREA PARACLINICĂ

Explorarea secreției gastrice

Determinarea volumului de acid gastric secretat în condiții bazale sau consecutiv stimulării

Secreţia gastrică bazală este exprimată prin debitul acid bazal (DAB) sau BAO (basic acid output) cu valori normale de 1,3-4,1 mEq/h la femei şi 2,4-6,6 mEq/h la bărbaţi.

Stimularea secreţiei gastrice se poate realiza prin administrarea următoarelor substanţe:

- histamină clorhidrat (0,02 mg/kgcorp în administrare subcutanată) sub protecţie cu antihistaminice;
- histamină fosfat (0,04 mg/kgcorp în administrare subcutanată) - testul Kay;
- pentagastrină (6μg/kgcorp administrată subcutanat, intramuscular sau intravenos);
- insulină Actrapid (0,2 UI/kgcorp); în condiţia glicemiei bazale sub 60 mg% se va administra 2-deoxiglucoză.

Secreţia gastrică stimulată:

- secreţia gastrică maximală este exprimată prin debitul acid maximal (DAM) sau MAO (maximal acid output) cu valori normale între 21,8-45,8 mEq/h;
- debitul acid de vârf (DAV) sau PAO (peak acid output) reprezintă valoarea maximă a lui MAO în două probe succesive, cu valori între 16,8-40 mEq/h.

Valorile secreţiei gastrice bazale şi stimulate în principalele afecţiuni:

	Volumul bazal	DAB	Volumul stimulat	DAM
Normal	60ml	2±2 mEq/h	250ml	18±8 mEq/h
Ulcerul gastric	60ml	1,2±1,5 mEq/h	240 ml	14±10 mEq/h
Ulcerul duodenal	80ml	4±4 mEq/h	330 ml	34±13 mEq/h
Sindromul Zollinger-Ellison	200 ml	34±30 mEq/h	360 ml	47±2 mEq/h

Debitul de acid clorhidric se notează cu QH+ = volumul X aciditatea titrabilă/1000

Aciditatea titrabilă = cantitatea de soluţie NaOH N/10 la pH 7,0-7,4 folosită pentru titrarea acidului clorhidric cu viraj de la roşu la galben.

Creşterea raportului DAB/DAM peste 0,6 este caracteristică sindromului Zollinger-Ellison.

Deşi determinarea variaţiilor secreţiei gastrice a fost devansată în diagnosticul ulcerului gastric şi duodenal de examenul endoscopic şi endobiopsie, ea îşi păstrează valoarea orientativă în anumite situaţii:

- în ulcerul duodenal hipersecreţia este prezentă la aproximativ 50% dintre bolnavi şi nu prezintă pauză nocturnă;
- în cazul sindromului dispeptic ulceros cu examene endoscopice şi radiologice negative, surprinderea stării dissecretorii nocturne este un argument pentru prezenţa bolii ulceroase;
- în situaţiile cu aspect radiologic sau endoscopic de ulceraţie gastrică, aclorhidria histaminorefractară pledează pentru cancer gastric;
- cancerul gastric se însoţeşte de normo, hipo sau aclorhidrie;
- în sindromul Zollinger-Ellison DAB creşte la 35-40 mEq/l şi aproape egalizează DAM;
- gastrita cronică atrofică se însoţeşte şi ea de aclorhidrie histaminorefractară şi de risc crescut de malignizare.

Dozarea pepsinogenilor

Pepsinogenii sunt secretaţi ca proenzime inactive de către mucoasa gastrică şi duodenală (bulbară) şi se transformă în mediu acid în pepsină. Pepsina are valori normale între 0,5-1 mg/ml suc gastric, iar concentraţia ei este crescută în ulcerul duodenal.

Electroforetic se diferenţiază 7 izozimogeni; fracţiunile 1-5, similare imunologic, sunt denumite PGI sau PGA. Fracţiunile 6 şi 7 sunt cunoscute sub numele PGII sau PGC. Stimularea secreţiei de pepsinogeni se face prin acţiunea sistemului nervos pe receptorii M_1. În unele studii s-a demonstrat că infecţia cu Helicobacter duce la creşterea secreţiei de PGI.

Examenul macroscopic al sucului gastric poate oferi unele indicii pentru diagnostic:

- în stenoza pilorică reziduul gastric are un volum crescut (peste 1000 ml), cu conţinut alimentar în care bila este absentă;
- prezenţa bilei exprimă refluxul duodeno-gastric;
- sânge proaspăt sau digerat se întâlneşte în hemoragia digestivă superioară.

La examenul microscopic, în mod normal, sunt prezente rare celule epiteliale, rare leucocite, şi hematii 1-2/câmp. În mod patologic pot fi prezente celule neoplazice şi creşterea numărului de leucocite în gastrite.

Explorarea funcţiei evacuatorii se poate realiza prin mai multe metode:

- radiologic se derulează în mai puţin de 3 ore;
- reziduul gastric matinal trebuie să fie mai mic de 100 ml;
- se poate utiliza testul de balanţă pilorică: se introduc 200 ml apă după aspiraţia reziduului; reaspiraţia se face după 2 ore şi cantitatea de apă trebuie să fie mai mică de 60 ml.

Dozarea gastrinemiei se poate realiza în condiţii bazale (30-120 µg/ml) sau stimulate (50-200 µg/ml). În ulcerul gastric, obstrucţia pilorică, sindromul de antru reţinut există creşteri moderate.

Creşterile care depăşesc 500-1000 μg/ml însoţesc sindromul Zollinger-Ellison, anaclorhidria, hiperplazia celulelor G antrale.

Testul intravenos cu secretină: se administrează o doză de 2u/kg corp dizolvată în 10 ml NaCl 0,9% în timp de 10 secunde; recoltarea gastrinemiei se face la 2, 5, 10, 15 şi 20 minute. Testul permite diagnosticul de gastrinom când valorile gastrinemiei cresc cu mai mult de 200 μg/ml faţă de valoarea bazală.

În algoritmul de diagnostic al sindroamelor cu hipergastrinemie se va ţine cont de nivelul acidului clorhidric gastric:

- scăderea acidului clorhidric în:
  - gastrita atrofică;
  - anemia Biermer;
  - carcinomul gastric;
- creşterea acidului clorhidric în:
  - insuficienţa renală cronică (scade clearance-ul seric al gastrinei);
  - sindromul Zollinger-Ellison – tumori pancreatice secretoare de gastrină;
- menţinerea unui pH antral alcalin ce stimulează secreţia gastrinei:
  - sindrom de antru gastric reţinut;
  - refluxul alcalin determină hiperplazia celulelor G;
  - sindromul de obstrucţie pilorobulbară determină distensie antrală şi creşterea gastrinemiei;
  - hipercalcemia din hiperparatiroidismul tumoral;
  - absenţa inhibitorilor enterogastrinici (rezecţia intestinului subţire);
  - infecţia cu Helicobacter pylori – H.P. (ureaza produsă de H.P. determină transformarea ureei gastrice în amoniac, care creşte pH-ul antral, cu hipersecreţie acidă ce va favoriza formarea ulcerului).

Secreţia de mucus este evaluată prin metode semicantitative folosind coloraţii PAS pentru glicoproteinele neutre şi albastru alcian pentru glicoproteinele acide.

Dozarea bicarbonatului apreciază funcţia de barieră a mucoasei.

Factorul intrinsec este produs de celulele parietale gastrice, secreţia fiind stimulată de histamină sau pentagastrină şi inhibată de somatostatină sau factorul de creştere epidermală.

Prostaglandinele sunt cunoscute pentru rolul lor protector dar nu sunt evaluate în mod curent.

Examenul radiologic este util în detectarea unor leziuni macroscopice ulcerative, inflamatorii sau proliferative. Elementele care pot diferenţia nişa malignă de cea benignă se pot sintetiza astfel:

Nişa benignă	Nişa malignă
Crater plat, margini subţiri	Crater neregulat
În exteriorul peretelui gastric	În interiorul conturului gastric
Demarcaţia marginilor prin linia Hampton	Linia Hampton absentă
Pliurile mucoasei converg la marginea nişei generând o proeminenţă	Convergenţa asimetrică a pliurilor ce se opresc la distanţă (îngroşate şi deformate la capete)
Crater cu poziţie centrală	Nişa plasată excentric

Examenul endoscopic are avantajul vizualizării directe şi a biopsiei ghidate.

ULCER	CANCER
Margini regulate, nete ale ulceraţiei	Ulceraţie cu contur neregulat; marginile şi pereţii ulceraţiei cu nodozităţi şi îngroşări
Mucoasa din jur cu aspect normal	Mucoasa din jurul craterului cu infiltraţie anarhică
Fundul ulcerului: plat, regulat, acoperit cu o membrană de fibrină, uneori cu cheaguri de sânge	Fundul craterului: neregulat, burjonat
Pliurile mucoasei converg până la marginea craterului	Pliurile contorsionate, măciucate se opresc la distanţă de nişă
Peristaltica normală la nivelul craterului	Fără peristaltică la nivelul craterului

Explorarea motilităţii gastrice:

- metoda radiologică;
- metoda scintigrafică: nucleu radioactiv încorporat în prânz şi măsurarea prin radiometrie externă;
- ecografia: calcularea de diametre şi axe în determinarea coordonării antro-duodenale;
- electrogastrografia de suprafaţă: metodă imprecisă;
- testul cu paracetamol: dozarea nivelului plasmatic prin spectrofotometrie sau cromatografie reflectă evacuarea gastrică;
- testul respirator cu acid octanoic marcat cu CO_2;
- explorarea RMN utilizează un complex de gadolinium adăugat prânzului.

GASTRITELE

Gastritele sunt condiţii inflamatorii acute sau cronice, localizate la nivelul mucoasei gastrice, cu caracter focal sau difuz, diferite din punct de vedere patogenic şi clinic.

După descoperirea Helicobacter pylori de către Warren şi Marshall în 1983 şi utilizarea pe scară largă a examenului endoscopic, s-au impus mai multe sisteme de clasificare a gastritelor. Congresul mondial de gastroenterologie de la Sydney din 1990 utilizează asocierea aspectelor endoscopice şi histologice.

Din punct de vedere endoscopic, leziunile mucoasei gastrice se traduc prin edem, eritem, friabilitate, exsudate, eroziuni plate şi varioliforme, leziuni hemoragice, modificări ale pliurilor sau atrofia unor zone ale mucoasei.

Pentru standardizarea histologică, biopsiile necesare se obţin de pe ambele feţe ale stomacului, anterioară şi posterioară, la două nivele: corp gastric şi la 2 cm de pilor. Prin examinare endoscopică şi histologică procesul inflamator poate fi localizat corporeal, antral sau difuz (pangastrită) şi, uneori, este posibilă şi elucidarea cauzei inflamatorii.

GASTRITELE ACUTE

Gastritele acute includ aspecte variate, de la inflamaţia moderată, localizată sau difuză, până la gastrita erozivă, cu eroziuni multiple, cu pierderi de sânge şi hidroelectrolitice. Leziunile erozive nu depăşesc muscularis mucosae.

Gastrita acută erozivă sau hemoragică este denumită astfel după tipul leziunilor care predomină şi poate avea etiologii diverse:

- ulceraţiile superficiale care însoţesc arsurile cutanate extinse (ulcere Curling) sau sunt asociate unei alte patologii, predominant a sistemului nervos central (traumatisme, intervenţii chirurgicale - ulcere Cushing);
- gastrita erozivă medicamentoasă: antiinflamatoare nesteroidiene, prednison, antibiotice, anticoagulante;
- gastrita acută bacteriană (Helicobacter pylori): eroziunile predomină la nivelul antrului iar infiltratul inflamator este cu polimorfonucleare neutrofile;
- gastrita alcoolică;
- gastrita indusă de caustice;
- gastrita de iradiere;
- gastrita uremică;
- gastrita din boli infecţioase generale: pneumonie, septicemie, scarlatină, rujeolă, rubeolă.

În gastritele acute **debutul** este brusc cu anorexie, hipersalivaţie, dureri epigastrice, greaţă, vărsături, senzaţie de plenitudine epigastrică. O parte din bolnavi prezintă hemoragie digestivă superioară, urmată de instalarea unui sindrom

anemic. La **examenul obiectiv** se constată, de obicei, o durere difuză la palparea regiunii epigastrice.

Examenul biologic al sângelui poate decela anemie, cloropenie, hipocalcemie, scăderea proteinelor plasmatice.

Examenul endoscopic, urmat de cel histologic, este esențial pentru diagnosticul gastritei acute.

Evoluția poate fi însoțită de complicații (hemoragie digestivă superioară în 10-30% din cazuri) spre vindecare sau cronicizare.

Gastrita acută flegmonoasă este o formă întâlnită cu raritate, ce apare în stările de imunodepresie (sindromul de imunodeficiență dobândită, citostatice, imunosupresoare).

Evoluează ca o inflamație purulentă a peretelui gastric, produsă de anumiți germeni: streptococ α-hemolitic, pneumococ, stafilococ, Escherichia coli, Proteus vulgaris, Clostridium perfringens (prin producerea de gaz generează gastrita emfizematoasă).

Simptomatologia este în general zgomotoasă: simptome de abdomen acut, frisoane, febră septicemică, hematemeză.

Examene paraclinice:

- evidențierea germenului prin izolare din aspiratul gastric sau hemoculturi pozitive;
- ecografie: îngroşarea pereților gastrici;
- radiologie: gaz în grosimea peretelui gastric în gastrita emfizematoasă.

Complicații: peritonite, septicemie, hemoragii.

GASTRITELE CRONICE

Gastritele cronice sunt entități nosologice confirmate prin studii endoscopice şi bioptice. Ele au fost clasificate după mecanismul etio-patogenic.

Gastrita cronică atrofică autoimună este definită prin următoarele caracteristici:

- mai mult de 90% din cazuri au anticorpi anti celulă parietală gastrică şi anti factor intrinsec;
- se localizează la nivelul corpului şi zonei gastrice fundice;
- se asociază cu alte boli autoimune: anemie Biermer, sindrom Sjögren, tiroidite, boală Addison.

Interesarea regiunii fundice în totalitate şi a corpului stomacului (4/5 din suprafața stomacului) şi afectarea glandelor tubulare fundice duce la scăderea progresivă a secreției de acid clorhidric, pepsină, factor intrinsec. Zona antrală cu celule G secretoare de gastrină este prezervată.

Tabloul clinic este alcătuit de dispepsia hipostenică (dureri epigastrice, senzație de plenitudine, scădere ponderală, astenie matinală, insomnie, cefalee), la care se adaugă, în grade variabile, sindromul anemic și sindromul neurologic.

Se însoțește constant de:

- malabsorbția de vitamină B_{12} prin scăderea factorului intrinsec (anticorpi anti factor intrinsec și anti celulă parietală gastrică);
- creșterea titrului gastrinei serice la valori de 200-300 µg/ml.

Cea mai importantă **complicație** este creșterea riscului de adenocarcinom gastric de 3-4 ori după 15-20 ani de aclorhidrie.

Gastrita cronică bacteriană se caracterizează printr-o inflamație predominant antrală indusă de Helicobacter pylori (65-98% cazuri). Prin descompunerea ureei de către bacterie și producerea de amoniac pH-ul gastric crește și stimulează producerea de gastrină. Hipergastrinemia induce proliferarea celulelor endocrine enterocromafine ECL-like și apariția tumorilor carcinoide.

Clinic se individualizează un sindrom dispeptic neulceros, trenant, dar ameliorat de antibiotice.

Examenul endoscopic trebuie urmat de evidențierea Helicobacter pylori prin una din următoarele metode:

- colorarea secțiunilor histologice din proba de biopsie prin una din metodele Gram, May-Grunwald-Giemsa, Hematoxilină-Eozină, Warthin-Starry pe secțiuni histologice;
- amprenta de mucoasă gastrică (coloratia Wayson);
- culturi pe medii speciale;
- testul respirator;
- testul ureazei;
- serologie prin tehnica ELISA.

Complicațiile cele mai severe sunt cancerul gastric și limfomul gastric nonhodgkinian. Unele evenimente cardiovasculare, în special infarctul miocardic, au fost mai frecvent întâlnite la pacienții infectați cu Helicobacter Pylori.

Gastritele cronice chimice sunt reprezentate în primul rând de **gastrita de reflux (duodeno-gastric),** consecutivă regurgitării sucului duodenal în stomac. Acesta din urmă are un conținut cu multiple posibilități agresive pentru mucoasa gastrică:

- acizii biliari au acțiune detergentă pentru mucus;
- lizolecitina scade producția și calitățile mucusului gastric;
- enzimele pancreatice precum fosfolipaza A lezează epiteliul gastric și permit retrodifuziunea ionilor de H+. Gastrita cronică chimică are potențial evolutiv spre gastrită atrofică și chiar spre cancer gastric, după 20-30 ani de evoluție.

Gastritele granulomatoase specifice au diverse etiologii: tuberculoză, boală Crohn, sarcoidoză, parazitoze, micoze (histoplasmoză, actinomicoză, candidoză) şi se pot complica cu hemoragie digestivă superioară, stenoză pilorică, perforaţie.

Gastrita hipertrofică Ménétrier, caracterizată prin prezenţa unor pliuri gigante, hipertrofice ale mucoasei gastrice, frecvent anarhice, cu aspect cerebroid. Este asociată cu pierderea proteinelor în sucul gastric, hipoalbuminemie şi edeme.

Gastrita limfocitară este un tip particular caracterizat prin infiltrat limfocitar în mucoasa gastrică şi asociere cu Helicobacter Pylori sau enteropatia glutenică.

Gastrita cronică alcoolică prezintă tendinţă crescută la hemoragii digestive prin necroza directă a celulelor mucoasei şi scăderea factorilor de apărare.

Gastrita cronică medicamentoasă este determinată de consumul antiinflamatoarelor nesteroidiene, tetracicline, săruri de potasiu.

SINDROMUL CLINIC DIN ULCERUL GASTRIC ŞI DUODENAL

Definiţie: leziune de autodigestie a mucoasei, depăşind muscularis mucosae, cu sediul în zonele de minimă rezistenţă, însoţită de un infiltrat inflamator acut sau cronic în submucoasă.

Zonele implicate cu frecvenţă maximă sunt următoarele:

- stomac: mai ales în zonele nesecretante de pe mica curbură, feţe, fornix, marea curbură, joncţiunea esofago-gastrică;
- duoden: bulbul duodenal dar şi segmentele D_2, D_3 şi diverticulul lui Meckel.

Prezenţa secreţiei clorhidropeptice este esenţială („no acid, no ulcer" a afirmat Schwartz).

Incidenţa este maximă în decada a patra de viaţă pentru ulcerul duodenal şi în decada a cincea şi a şasea pentru ulcerul gastric.

Frecvenţa:

- 7-8% în populaţia ţării noastre;
- ulcerul duodenal este de 2-3 ori mai frecvent decât ulcerul gastric;
- repartiţia pe sexe indică o preponderenţă a sexului masculin de 2,2/1 în cazul ulcerului duodenal şi 1,5/1 în cazul ulcerului gastric.

ETIOPATOGENIE

Ulcerul apare în condiţia unui dezechilibru generat de exacerbarea factorilor de agresiune clorhidropeptică, cu slăbirea factorilor de apărare ai mucoasei. În cazul ulcerului duodenal condiţia cea mai importantă este exacerbarea factorilor de agresiune, iar în cazul ulcerului gastric slăbirea factorilor de apărare. Ulcerul duodenal apare mai frecvent în mediul urban iar ulcerul gastric în mediu rural. Creşterea

consumului de grăsimi nesaturate, precursori ai acidului arahidonic, stimulează sinteza de prostaglandine E şi A, cu rol protector pentru mucoasa gastrică.

Factorii predispozanţi pentru ulcerul gastric şi duodenal sunt ereditari sau dobândiţi.

Factorii ereditari principali sunt creşterea masei de celule secretorii peste 1,5 bilioane şi dezechilibrul neurovegetativ cu creşterea tonusului vagal. Celulele secretorii au mare sensibilitate şi susceptibilitate la acţiunea factorilor nervoşi (vagali) şi umorali (gastrină, histamină). Secreţia bazală şi stimulată este crescută: în ulcerul duodenal secreţia de acid clorhidric este de 2,5 ori mai mare decât în condiţii normale.

Gastrinemia are valori crescute la peste 52% din pacienţii cu ulcer duodenal. De asemenea, predomină variantele de gastrină G-17 şi G-34 cu acţiune mai intensă şi mai prelungită.

Pepsinogenul I este crescut în ulcerul duodenal şi pepsinogenul II în ulcerul gastric.

Factorii dobândiţi contribuie la crearea predispoziţiei pentru ulcer:

a) creşterea factorilor de agresiune clorhidropeptică:
- hipercorticismul;
- hiperparatiroidismul;
- tumorile endocrine multiple (MEA – „multiple endocrine adenomatosis");
- dereglarea feedback-ului antro-duodenal (perturbarea unor mecanisme hormonale şi reflexe de frână secretorie gastrică: secretina, motilina, vasointestinal peptid: VIP, gastro-intestinal peptid: GIP);

b) deficitul factorilor de apărare:
- absenţa glicoproteinelor asemănătoare antigenelor de grup sangvin de pe hematii (grupa 0 are un risc de 2,5 ori mai mare de ulcer în raport cu celelalte grupe);
- hipotonia sfincterului piloric şi refluxul duodeno-gastric (conţine bilă, secreţie pancreatică, intestinală) au acţiune permisivă ulcerogenă prin acizi biliari, lizolecitină, fosfolipază, enzime proteolitice pancreatice; consecinţele sunt gastrita de reflux, dizolvarea mucusului protector, scăderea potenţialului transmucos şi retrodifuzia ionilor H+;
- acţiunea nocivă a tripsinei pe epiteliul modificat;
- scăderea concentraţiei de Ig A secretorie la nivelul mucoasei gastrice şi duodenale;
- scăderea puterii histaminopexice a serului;
- turnover-ul rapid al celulelor mucoasei gastrice are ca rezultat scăderea rezistenţei acestora la factori agresivi;
- circulaţie deficitară şi permeabilitate crescută a vaselor gastrice;

- scăderea secreției de factor epidermal de creștere (epidermal growth factor – EGF);
- alte afecțiuni ce scad factorii de apărare ai mucoasei gastro-intestinale: ciroza hepatică, insuficiența respiratorie cronică, ateroscleroza sistemică;

c) factorii precipitanți:

- stressul fizic și psihic;
- alimentația: mese neregulate, condimente în exces, alcool, abuz de cafea, fumatul;
- droguri ulcerogene (antiinflamatoare nesteroidiene, corticosteroizi, antituberculoase, rezerpină);
- agenți infecțioși: Helicobacter pylori implicat în patogenia ulcerului gastric în 70% din cazuri, a ulcerului duodenal în 85% și a gastritei antrale în 55% din cazuri).

În ulcerul gastric triada patogenică este alcătuită din deficitul factorilor de apărare, staza antrală și mecanismul secretor de tip gastrinic, iar în ulcerul duodenal exacerbarea factorilor de agresiune, mecanismul secretor predominant vagal și evacuarea gastro-duodenală rapidă.

Riscul de apariție a ulcerelor multiple este crescut în:

- asocierile tumorale multiple (MEA);
- sindroamele de hipersecreție gastrinică Zollinger-Ellison în care apar ulcerații multiple la nivel gastric, esofagian inferior și în intestinul subțire, cu două variante:
  - tipul I – hipergastrinemie prin hiperplazia celulelor G în regiunea antrală a stomacului (forma benignă);
  - tipul 2 – gastrinoame localizate la nivelul capului și corpului pancreatic cu risc de metastaze.

TABLOU CLINIC

Durerea ulceroasă este cel mai important simptom și poate fi caracterizată astfel:

- localizare: în jumătatea stângă a epigastrului în ulcerul gastric, în jumătatea dreaptă și epigastrul inferior în ulcerul duodenal;
- intensitatea este condiționată de dimensiunile și sediul ulcerului (ulcerele în apropierea cardiei și pilorului sunt foarte dureroase), hipertonia musculaturii gastrice, de pragul percepției dureroase, de prezența complicațiilor;
- caracter: durerea a fost descrisă ca arsură, senzație de roadere, apăsare, gol;
- condiții de apariție și dispariție: apare noaptea și pe stomacul evacuat, calmată prompt de ingestia de alimente sau substanțe alcaline;

- durata: în general între 30 minute şi o oră; în ulcerul penetrant în pancreas durerea este intensă, permanentă, cu iradiere în $T_8 - T_{10}$ (vertebrele Boas);
- ritmicitate: apariţie ciclică, legată de alimentaţie:
  - ulcerul gastric: ingestie – calmarea durerii între jumătate de oră şi 2 ore – durere – calmare spontană;
  - ulcerul duodenal: ingestie alimente – calmare între 1 şi 3 ore – durere;
- episodicitate: durerea apare mai multe zile, cu ritmicitate deosebită;
- periodicitate: faze dureroase de 2-3 săptămâni, în special primăvara şi toamna, urmate de acalmie.

Simptome de însoţire:

- pirozis: exprimă refluxul gastro-esofagian care însoţeşte ulcerul;
- regurgitaţii acide: pot preceda vărsăturile pe care bolnavul şi le provoacă pentru uşurarea durerii sau pot fi izolate;
- greţuri şi vărsături alimentare, acide, ce apar la câteva minute după masă şi calmează durerea; triada durere – vărsături – pirozis este foarte sugestivă pentru ulcer;
- modificări de apetit şi ale greutăţii corporale: în ulcerul gastric apetit capricios şi scădere în greutate, în ulcerul duodenal exagerarea senzaţiei de foame şi creştere în greutate.

Uneori ulcerul poate avea drept manifestare primară prezenţa unei complicaţii: hemoragie, perforaţie, stenoză, sau nu există o corespondenţă între aspectul clinic şi gravitatea leziunilor.

Caracteristici clinice în funcţie de localizarea procesului ulceros:

- esofagian şi pericardial: sughiţ, disfagie, eventual durere retrosternală apărută la 15-30 minute după masă;
- ulcer piloric: durere foarte intensă, tendinţă frecventă la vărsătură alimentară (stenoză pilorică funcţională);
- ulcere postbulbare: proiecţie paraombilicală de partea dreaptă, iradiere în lomba dreaptă şi uneori în vertebrele $L_2 - L_3$.

Examenul obiectiv poate evidenţia un facies ulceros (supt, cu pomeţi proeminenţi), aspect de denutriţie (mai ales în stenoza pilorică) şi sindrom anemic.

La palpare se poate depista sensibilitate dureroasă epigastrică pe linia xifoombilicală (la 2-3 cm supraombilical în ulcerul gastric şi cu 1cm la dreapta în ulcerul duodenal), durere în punctul duodenal, manevra Lenoir pozitivă (durere la palparea în ortostatism a punctului situat pe linia ombilico-axilară dreaptă, la unirea treimii interne cu două treimi externe ale segmentului ombilic – rebord costal).

În cazul perforaţiilor acoperite se remarcă o hiperalgezie cutanată dorsală circumscrisă la vertebrele T_6-T_{10}. Rigiditatea musculaturii abdominale poate fi parţială sau totală, în cazul prezenţei perforaţiei şi cointeresării seroasei peritoneale.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Măsurarea secreției gastrice bazale și stimulate a fost descrisă anterior. Valorile sunt crescute mai mult în ulcerul duodenal decât în cel gastric. În ulcerul și cancerul gastric există o tendință la hipoaciditate.

Radiologic ulcerele gastrice și duodenale se exprimă printr-un plus de substanță de contrast (nișa). La ulcerul gastric acest plus de substanță iese în afara conturului gastric și este înconjurat de convergența pliurilor, sau poate fi suspendat pe una din fețe. Nișa prezintă un contur numit linia Hampton și poate avea formă triunghiulară, patrulateră, rotundă, ovalară, un colet și o gură a ulcerului prin edemul periulceros. Localizările frecvente: ambele curburi în porțiunea verticală și orizontală, peretele anterior și posterior. Uneori realizează aspectul de nișă Haudeck, cu trei nivele: aer, secreție gastrică, bariu. Ulcerul duodenal apare ca un plus de substanță de contrast, fiind localizat pe fața anterioară sau posterioară a duodenului I (bulb) și, mai rar, la nivelul duodenului II sau III.

Semnele indirecte se pot observa în ambele localizări: incizuri, deformări ale bulbului duodenal „în trifoi", rigiditate segmentară, hiperperistaltică, hipersecreție, hipertonie (prin interesarea musculaturii circulare apare semnul „indexului").

În evoluție leziunile se cronicizează și apare tracțiunea curburilor, stenoza mediogastrică, cu aspectul slab conturat al stomacului (stomac „ftizic").

La **examenul endoscopic** aspectul este de crater cu margini abrupte, acoperit de o membrană alb-sidefie de fibrină, cu sau fără cheag de sânge în funcție de prezența sângerărilor. Mucoasa periulceroasă poate fi normală sau cu eroziuni, de culoare roșie intensă, mai ales în ulcerele floride. Ulcerele gastrice vor fi obligatoriu biopsiate. Diferențele dintre nișa benignă și cea malignă au fost prezentate anterior.

Evidențierea Helicobacter pylori, prezent la aproape toți bolnavii cu ulcer duodenal, este necesară pentru orientarea terapiei antimicrobiene.

Ecografia poate evidenția modificări ale mucoasei gastrice sau duodenale, orientative pentru diagnosticul de ulcer.

Complicații: hemoragia (50% din totalul hemoragiilor digestive superioare au drept cauză ulcerul gastric sau duodenal), penetrația, perforația, stenoza mediogastrică și pilorică.

CANCERUL GASTRIC

Tumorile gastrice pot fi:

- benigne: polipi (adenomatoși, hiperplazici sau hamartomatoși), leiomioame, lipoame, gastrinoame, schwanoame, fibroame;

- maligne: adenocarcinoame (95% din totalul tumorilor maligne), carcinom scuamos, sarcom, limfom primar sau secundar, leiomiosarcom, fibrosarcom, linita plastică, carcinoid, metastaze gastrice.

Cancerul gastric este cea mai frecventă formă de neoplazie a tubului digestiv.

Incidența:

- bărbați/femei: 2/1;
- creşte peste vârsta de 40 de ani, cu un maxim între 50-70 ani.

Din punct de vedere **morfopatologic**, studiile endoscopice au descris:

A. Cancerul gastric precoce – nu ajunge să invadeze stratul muscular, cu tipurile:

- tipul I – protruziv;
- tipul II – superficial:
  - IIa – reliefat;
  - IIb – plat;
  - IIc – deprimat;
- tipul III – excavat;
- tipul combinat (IIc + III).

Cancerul gastric precoce este clinic asimptomatic sau pacientul prezintă disconfort epigastric şi greață.

B. Cancerul gastric avansat prezintă 4 tipuri după clasificarea Borrman:

- polipoid;
- ulcerativ infiltrativ;
- ulcerativ neinfiltrativ;
- infiltrativ difuz.

Principalii **factori de risc** implicați în etiologia cancerului gastric:

- originea demonstrată de agregarea crescută în unele familii şi populații; în Japonia frecvența este de 10 ori mai mare decât în Statele Unite; diagnosticul precoce este posibil în proporție de 30% în Japonia şi numai 5% în SUA;
- alimentația:
  - conținut crescut în nitrozamine şi sodiu a apei şi alimentelor;
  - radioactivitatea apei potabile (Banat, Harghita, Braşov);
  - alimentație bogată în conserve şi afumături;
  - consum excesiv de orez şi alimente de proveniență marină (Japonia);
- sexul masculin;
- grupa de sânge A;
- aclorhidria gastrică;
- alte afecțiuni gastrice cu risc de malignizare:
  - gastrite atrofice;

- metaplazii intestinale;
- polipii gastrici adenomatoşi;
- gastrita Ménétrier;
- după gastrectomie pentru ulcer gastric sau duodenal (după 10 ani de la intervenţia chirurgicală);
- infecţia cu Helicobacter pylori.

Simptomatologia este dominată de durerea asemănătoare cu cea ulceroasă (antiacidele pot uneori calma durerea şi întârzia diagnosticul), anorexie, scădere în greutate, astenie. Uneori se asociază alte semne nespecifice: stare febrilă neexplicată, anemie hipocromă de cauză neprecizată, edeme ale membrelor inferioare. Semnele specifice includ dispepsia gastrică: greţuri, vărsături postprandiale, plenitudine epigastrică, senzaţie de presiune, pirozis, eructaţii, senzaţie de saţietate precoce (importantă pentru linita plastică) şi simptomatologia de tip ulceros (uneori medicaţia antiacidă calmează durerea şi poate întârzia diagnosticul).

La **examenul clinic** palparea poate pune în evidenţă o masă epigastrică în tumorile de dimensiuni mari, ascită, hepatomegalie. Metastazele la distanţă realizează câteva semne revelatoare:

- masă ombilicală palpabilă prin adenopatii periombilicale;
- metastaze peritoneale evidenţiate la tuşeul rectal (semnul pragului sau semnul Blumer);
- tumora ovariană Kruckenberg;
- adenopatie supraclaviculară stângă (semnul Virchow-Troisier – prezent în aproximativ 25% din cazuri).

Cele mai întâlnite sindroame paraneoplazice sunt:

- achantosis nigricans (hiperpigmentare axilară şi inghinală care poate precede cu un interval de timp apariţia tumorii);
- sindroame neuromiopatice;
- semne de interesare a sistemului nervos central (confuzie, tulburări de memorie, ostilitate, ataxie);
- tromboflebite recurente (semnul Trousseau).

Explorarea paraclinică

Examenul radiologic

Elementele de diagnostic sunt:

- infiltraţia peretelui gastric (rigiditate localizată a peretelui gastric, astfel încât o porţiune a lui rămâne rectilinie, restul fiind animat de mişcări peristaltice; semnul „scândurii ce pluteşte pe apă");
- nişa malignă în cazul cancerului ulcerat;
- aspectul lacunar în cazul cancerului vegetant;
- forme mixte ulcero-vegetante, ulcero-infiltrative.

Nişa malignă este situată intern de conturul gastric, într-o zonă de indurație a peretelui gastric, adeseori în lacună. Baza de implantare este mare, neregulată, pliurile gastrice infiltrate rămân la distanță de nişă. Sediile de predilecție sunt porțiunea orizontală a micii curburi, marea curbură, fețe, fornix. Lacuna este frecvent localizată antro-piloric. Uneori formațiunea infiltrează conturul gastric dând aspectul de cancer în virolă sau determină modificarea unghiului micii curburi, cu excentricitatea pilorului. În cancerul eso-gastric se produce desfacerea unghiului Hiss, iar simptomatologia poate împrumuta caracterele stenozei esofagiene inferioare.

Examenul endoscopic: la nivelul leziunii ulcerate se culeg 6-8 biopsii din marginea ulcerului; certitudinea diagnostică se obține în 95% din cazuri.

Hemoragiile oculte în scaun sunt pozitive în 50% din cazuri.

Antigenul carcino-embrionar este crescut la 1/3 din cancerele avansate şi este marker pentru apariția recidivei.

Explorarea secreției gastrice poate fi sursă de confuzie deoarece doar 20% dintre ulcerațiile gastrice maligne se dezvoltă în stomacuri aclorhidrice.

În cancerele avansate există anemie, iar în prezența metastazelor hepatice cresc fosfataza alcalină şi 5-nucleotidaza.

Computer tomografia evidențiază prezența metastazelor hepatice sau ganglionare şi extinderea tumorii primare.

Complicații:

- hemoragia digestivă superioară;
- stenoza pilorică;
- stenoza esofagiană;
- perforația;
- invazia organelor vecine (fistule gastro-intestinale, gastro-colice);
- metastaze peritoneale (ascită), hepatice, pulmonare, osoase, ovariene.

Primele trei complicații duc rapid la denutriție şi anemie severă.

Evoluție:

- prezența metastazelor în ganglionii perigastrici indică supraviețuirea sub 15% la 5 ani;
- pentru cancerele limitate la mucoasă şi submucoasă vindecarea apare în peste 80% din cazuri;
- cancerul limitat la mucoasă are şanse de vindecare în proporție de 90-95%;
- linita plastică şi leziunile infiltrative au prognostic foarte sever.

Clasificarea stadială a cancerului gastric (American Joint Commitee on Cancer)

Tumora	Ganglioni	Metastaze	Stadii
Tis (limitat la mucoasă)	N_0 (fără prindere ganglionară)	M_0 (fără metastaze)	O (TisNoMo)
T_1(mucoasă şi submucoasă)	N_1 (ggl.<3cm de tumoră)	M_1 (MTS la distanţă)	I (T_1NoMo)
T_2 (sub seroasă)	N_2 (ggl.>3cm de tumoră)	_____	II ($T_{2,3}$NoMo)
T_3 (seroasa, fără invazia structurilor vecine)	N_3 (alte adenopatii intraabdominale)	_____	III (T_{4a}NoMo;$T_{1-4}N_{1-2}$Mo)
T_{4a} (invazia structurilor învecinate)	_____	_____	IV (T_{4b}No-$_3$Mo;$T_{1-3}N_3$Mo; orice T,N,M_1)
T_{4b} (metastaze în organele vecine)	_____	_____	_____

STENOZA PILORICĂ (OBSTRUCŢIA CĂII DE EVACUARE A STOMACULUI)

Din punct de vedere **etiologic** poate fi:

- funcţională (reversibilă), consecutivă unui spasm existent la nivelul sfincterului piloric (hipertonie pilorică);
- organică:
  - benignă:
    - în primele luni de viaţă datorită hipertrofiei musculare a sfincterului piloric;
    - ulcer prepiloric, canal piloric, duodenal;
    - aderenţe;
  - malignă:
    - cancerul regiunii antro-pilorice;
    - invazia regiunii de un cancer de vecinătate (pancreatic, hepatic, biliar).

În general, stenoza pilorică benignă evoluează în două faze:

- compensare prin hipertrofia musculaturii gastrice (hipercontractilitatea musculaturii gastrice determină evacuarea aproape completă a stomacului);
- decompensare, când prin stază stomacul realizează o dilataţie atonă sau hipotonă, până la dimensiuni considerabile (polul inferior ajungând sub

creasta iliacă); după decompensare staza gastrică este importantă, apar tulburări hidroelectrolitice şi de nutriţie.

Simptomatologie:

- senzaţie de plenitudine epigastrică şi saţietate precoce (după ingestia unor cantităţi reduse de alimente);
- greaţă, eructaţii, regurgitaţii, pirozis;
- vărsături abundente, cu mult mucus şi lichid, dar fără bilă, miros rânced, conţin alimente ingerate cu 24-48 ore anterior; produc uşurare şi, de aceea, sunt adeseori provocate de bolnav;
- nevoia de realimentare (bolnavul este un însetat şi un înfometat cronic);
- scădere ponderală de instalare recentă şi evoluţie rapidă.

Examenul obiectiv:

- semne de deshidratare globală (facies cu buze arse, ochi înfundaţi, tegumentele feţei aspre, pierderea turgorului ţesutului celular subcutanat, semnul pliului abdominal persistent);
- slăbire în greutate până la emaciere sau caşexie;
- examenul regiunii abdominale:
  - bombare supraombilicală;
  - mişcări peristaltice cu direcţie stânga – dreapta, spontane sau provocate, prin loviri uşoare cu mâna sau cu un prosop, în regiunea epigastrică (semnul Küssmaul);
  - clapotajul matinal, semnul stazei gastrice, se obţine la bolnavul în decubit dorsal, cu genunchii flectaţi şi depărtaţi, prin aplicarea mai multor lovituri uşoare în regiunea epigastrică; se produce un zgomot hidro-aeric de „glu-glu".

Când există clapotaj se impune sondarea gastrică: prezenţa unui reziduu de peste 200 ml semnifică perturbarea evacuării gastrice.

Examenul radiologic obiectivează un stomac mare, cu lichid de stază, „în chiuvetă". Bariul administrat se dispersează sub forma unor fulgi în lichidul de hipersecreţie gastrică şi de stază şi apoi se depune decliv. După stadiul evolutiv, există o peristaltică mai mult sau mai puţin amplă a peretelui gastric. Diagnosticul este confirmat de retenţia bariului în stomac peste 3 ore.

Una dintre **complicaţiile** principale este apariţia sindromului Darrow: prin vărsăturile repetate bolnavul pierde ioni de Cl^-, K^+, H^+, ureea creşte şi se instalează azotemia extrarenală cu alcaloză hipocloremică.

SINDROAMELE INTESTINALE
DATELE DE ORDIN GENERAL ŞI ANAMNEZA

Vârsta:

- sugari:
  - dispepsie acută, diaree infecţioasă sau parazitară;
  - constipaţie urmată de eliminarea de scaune cu volum crescut în megadolicocolon;
  - copii: boala celiacă, parazitoze;
- adulţi: apendicită acută, colon iritabil, boala Crohn, rectocolita ulcero-hemoragică, neoplazii, tuberculoza ileo-cecală, parazitoze;
- vârstnici: neo colon, diverticuloză, dischezie rectală, incontinenţă rectală, hemoroizi, ocluzie, volvulus prin invaginaţie, colită ischemică, infarct mezenteric.

Antecedentele personale patologice consemnează afecţiunile cu răsunet intestinal:

- infecţioase: febra tifoidă, dizenteria, tuberculoza, sindromul de imunodeficienţă dobândită;
- digestive: rezecţii intestinale, gastro-entero-anastomoze, achilia, sindromul Zollinger-Ellison, insuficienţa hepatică, hepatita cronică, ciroza hepatică, colecistopatii, parazitoze intestinale;
- extradigestive: insuficienţa renală cronică, insuficienţa cardiacă, hiper sau hipotiroidia, colagenoze (sclerodermia), boli de nutriţie (diabet, obezitate, abetalipoproteinemie), hipo sau agamaglobulinemia, aderenţe postoperatorii abdominale.

Antecedente eredocolaterale: polipoză intestinală, cancer, diverticuloză, megadolicocolon, constipaţie.

Condiţii de viaţă şi muncă: sedentarismul şi dieta săracă în fibre, excesul de cafea, sau anumite medicamente predispun la constipaţie; laxativele în exces pot conduce la instalarea unor enteropatii.

Simptome funcţionale:

- durerea intestinală cu localizare:
  - periombilicală sau mezogastrică în enterite;
  - în flancuri, cu tendinţă la generalizare, în enterocolite;
  - fosa iliacă dreaptă: ileita terminală, tuberculoza ileocecală;
  - fosa iliacă stângă: colon iritabil, diverticuloză, rectocolită ulcero-hemoragică, cancer sigmoidian;
- durerea colicativă cu origine intestinală, apendiculară, prin ocluzie sau sindrom König (în stenoze tumorale benigne sau maligne, boala Crohn, tuberculoza);

- tenesme rectale în rectite, cancer rectal, fisuri anale;
- durere la defecație: fisuri anale, abces perianal, tromboflebită hemoroidală;
- tulburări de tranzit intestinal:
- constipație;
- diaree;
- ileus:
  - dinamic (paralitic sau spastic);
  - mecanic – conduce la ocluzie (ștrangulare, volvulus, invaginație).

EXAMENUL MATERIILOR FECALE

Reziduul digestiv este alcătuit din celuloză, resturi de amidon, corpuri moarte de bacterii, puține fibre musculare digerate, foarte puține particule de grăsime.

În 24 de ore se elimină prin scaun:

- 5 g azot;
- 2- 5 g lipide;
- 0,5 g glucide;
- 5 mEqNa+;
- 10 mEq K+.

În 100 g materii fecale sunt conținute 14-20 ml NaOH N/10, amoniac (3-4 ml la 100 g), stercobilină (150-280 mg/24 ore, dă coloratia brună normală a scaunului). Scaunul normal este bine format, de consistență păstoasă, formă cilindrică, cu greutate normală între 150 – 200 g.

Caracteristici: abundență, consistență, culoare, miros, prezența de elemente anormale, număr de scaune în 24 de ore.

Abundență (greutate):

- normal 150 – 200 g pentru un scaun;
- în constipație scade cantitatea (scaun hiperdigerat);
- în megadolicocolon se elimină un volum crescut, în cantitate de câteva kilograme, eliminat la interval de 2-3 săptămâni.

Consistența:

- normal scaunul este păstos, legat;
- semilichid: diaree, colită de fermentație, rectocolită ulcero-hemoragică, boală Crohn;
- scaun fragmentat în mici sferule, cu aspect de excremente de oaie (colon iritabil sau spastic);
- fecaloame (mase mari de materii de fecale de consistență dură, necesitând uneori evacuarea manuală) în cazul constipației de evacuare;
- scaun seros, lichid, culoare gălbui transparent: enterite și pancreatite acute;

- gleros, cu mucus, culoare albă, vâscos: colopatia mucomembranoasă, enterocolopatia cronică nespecifică;
- gleros, cu sânge: cancer rectosigmoidian;
- noroios (consistenţă păstoasă până la semilichidă, culoare brun închisă, în masa stercorală există puroi şi secreţie sanghinolentă) în cancerul de colon şi rectocolita ulcero-hemoragică;
- scaun lienteric, păstos, semilichid sau lichid, resturi alimentare datorate deficitului enzimatic (anaclorhidrie, enteropatii acute);
- apoase sau semilichide, prin accelerarea tranzitului intestinal (enterita tuberculoasă, enterita cu stafilococ, enterocolite diverse);
- scaune apoase serosanghinolente (dizenteria bacilară);
- scaune riziforme (serozitate şi mucus cu aspect de boabe de orez) în holeră;
- scaun verde, cu aspect de „piure de mazăre" în febra tifoidă;
- aspect de „spălătură de carne" sau „jeleu de zmeură" în dizenteria amoebiană;
- consistenţă normală, dar coafat cu sânge – hemoroizi;
- puroi şi sânge amestecate uniform (rectocolita ulcero-hemoragică);
- scaune pseudomembranoase, cu membrane albe sau alb-cenuşii – alergia digestivă;
- scaune grăsoase, de culoare deschisă, ca argila, voluminoase (steatoree): maladia celiacă, sprue tropical, insuficienţă pancreatică;
- aspect gleros, foarte aerat, abundent, miros acru: dispepsia de fermentaţie;
- păstos sau lichidian, culoare închisă, urât mirositor: dispepsia de putrefacţie;
- scaun subţire, cu aspect de creion: stenoză rectală (limfogranulomatoză benignă, lues, cancer).

Culoare:

- apoase, seroase: decolorate;
- tranzit accelerat: galben-verzui;
- în cazul absenţei bilei: culoare alb-cenuşie, cu aspect de „excremente de câine";
- aspect negru şi lucios în melenă.

Miros:

- este produs de eliminarea de indoli, scatoli, mercaptani, produşi de descompunere proteică şi putresceină;
- acid în colita de fermentaţie;
- rânced în colita de putrefacţie;
- foarte fetide, conţinând sânge şi mucus, în cancerul recto-sigmoidian.

Prezenta de elemente anormale: paraziţi sau fragmente (proglote de tenie), resturi alimentare nedigerate (resturi vegetale), puroi, mucus, membrane, sânge, grăsimi.

Număr scaune:

- normal 1-2 scaune în 24 ore;

- pot creşte la 20-40-60 scaune în 24 ore în diareea acută infecţioasă (holeră, dizenterie).

INVESTIGAŢIA PARACLINICĂ ÎN AFECŢIUNILE INTESTINULUI SUBŢIRE

Investigaţia imagistică

Explorarea radiologică

Intestinul subţire poate fi vizualizat fie prin administrarea unui prânz baritat direct în jejun, cu ajutorul unei sonde introduse per os, fie în continuarea examenului baritat al stomacului şi duodenului, prin urmărirea înaintării bariului în jejun şi apoi în ileon, pe parcursul a mai multe ore. În prima eventualitate de examen baritat se obţin informaţiile necesare asupra afecţiunilor difuze ale mucoasei; în ultima eventualitate pot fi evidenţiate leziuni focale şi aspectele patologice ale ileonului terminal.

Intestinul subţire nu beneficiază de aportul altor metode imagistice ca ecografia, computer tomografia şi rezonanţa magnetică.

Arteriografia mezenterică este utilă în aprecierea ischemiei şi a diagnosticului topografic al leziunilor.

Aportul **tehnicilor endoscopice**, utilizând fibroendoscopia digestivă superioară pentru studiul duodenului, jejunului şi ileonului proximal şi endoscopia ileonului terminal prin fibrocolonoscopie permite recoltarea de suc intestinal de la nivelul acestor porţiuni şi a biopsiilor de mucoasă necesare stabilirii diagnosticului bolii celiace, maladiei Whipple şi bolii Crohn sau tumorilor carcinoide.

Explorarea radioizotopică

Albumina marcată cu I^{125} este utilă în punerea diagnosticului de enteropatie exsudativă, leucocitele marcate cu Indiu pentru identificarea topografică a zonelor de activitate ale bolii Crohn. Eritrocitele marcate cu Cr^{55} sunt utile în precizarea topografică a sângerărilor intestinale, dacă pierderea de sânge realizează un debit egal sau mai mare de 1 ml/minut.

Ca teste de absorbţie pentru vitamina B_{12} şi acizii biliari se utilizează cuplarea acestora la radioizotopi.

Explorarea funcţională

Absorbţia grăsimilor, cea mai frecvent perturbată funcţie în interesările difuze ale intestinului subţire, poate fi apreciată prin măsurarea excreţiei fecale a grăsimilor, patologică pentru mai mult de 5 g /24 ore, la un aport alimentar de 100 g/24 ore, la bolnavi cu intestin subţire scurt sau în insuficienţa secretorie pancreatică exocrină. În majoritatea sindroamelor de malabsorbţie eliminarea grăsimilor fecale depăşeşte 40 g/24 ore. Pierderea de grăsimi în scaun este minimă sau chiar absentă la bolnavii cu diaree osmotică sau secretorie.

Digestia intestinală a grăsimilor poate fi apreciată prin testul respirator de trioleină C^{14} marcată şi excreţia fecală a $^{14}CO_2$.

Volumele crescute de eliminări fecale, de peste 1 kg/24 ore, sunt caracteristice bolnavilor cu diaree secretorie şi, deseori, la cei cu diaree osmotică şi sindrom de intestin scurt.

Testele specifice pentru digestia carbohidraţilor şi absorbţia lor utilizează marcarea cu glucoză, fructoză, galactoză, sorbitol d-xiloză, cu urmărirea nivelului seric şi prin testele respiratorii specifice de eliminare a hidrogenului marcat.

Testarea absorbţiei proteinelor se explorează prin cuantificarea excreţiei azotului fecal sub 6 g, la un aport proteic alimentar normal şi a pierderii fecale de proteine.

Evaluarea funcţională a ileonului terminal se realizează prin testul absorbţiei vitaminei B_{12} marcate (testul Schilling) sau testul de absorbţie al acidului homocolic conjugat cu taurină, marcate cu ^{75}Seleniu (^{75}SeHCAT).

Integritatea mucoasei intestinului subţire este apreciată prin măsurarea permeabilităţii acesteia la molecule hidrofile (L-ramnoză, manitol, lactuloză, celobioză, EDTA).

SINDROMUL DIAREEI

Diareea este un sindrom caracterizat prin evacuarea frecventă de scaune lichide, cu digestie incompletă a alimentelor. Greutatea scaunelor depăşeşte întotdeauna 250 g în 24 ore. Creşte debitul fecal al unuia sau mai multor constituienţi, în afara apei. Diareea acută are drept consecinţă deshidratarea masivă cu tulburări hidroelectrolitice iar diareea cronică tulburările de nutriţie secundare.

Principalele mecanisme fiziopatologice:

- existenţa substanţelor osmotic active în lumenul intestinal;
- hipersecreţia enterocitelor;
- anularea sau scăderea considerabilă a reabsorbţiei intestinale;
- permeabilitatea anormală a mucoasei intestinale;
- tulburări de motilitate intestinală;
- procese fermentative.

DIAREEA ACUTĂ

Diareea acută are debut brusc şi durată scurtă şi este reprezentată de două mari categorii:

- apoasă;
- sanghinolentă (dizenteria).

Etiologie:

- Infecțioasă:
  - virală: enterovirusuri, virusuri hepatitice (A, E, F), citomegalovirus, parvovirusuri;
  - bacteriană: Salmonella, Shigella, Campylobacter fetus, Vibrio cholerae, E. coli, Clostridium, Yersinia enterocolitica, Vibrio parahemolyticus;
  - fungică: Candida, Actinomyces, Histoplasma;
  - protozoare: Giardia lamblia, Entamoeba histolytica;
  - helmintică: Ascaris lumbricoides, Ankylostoma duodenale, Trichuris trichiura, Strongyloides stercoralis;
- Toxică:
  - toxine bacteriene (toxiinfecții alimentare): stafilococi, clostridii (Clostridium botulinum, Clostridium difficilae, Clostridium perfringens), E. coli, B. cereus, Pseudomonas;
  - otrăvuri și alte toxice chimice: arsen, plumb, mercur, ciuperci otrăvitoare;
  - medicamentoasă: meguan, sorbitol, manitol, oxid de magneziu, purgative, colchicină, rezerpină, chinidină;
- Alergică: alergie alimentară, purpura Henoch-Schönlein, sindrom Stevens-Johnson;
- Diversă:
  - intoleranță alimentară (alimente iritante, alcool);
  - apendicită, diverticulită, hemoragii gastrointestinale, enterocolita pseudomembranoasă, colita ischemică.

Simptomatologia este dominată de prezența crampelor abdominale, nevoia urgentă de defecație, tenesme rectale, greață, vărsături, mialgii, febră. Scaunele sunt apoase și abundente, în cantitate de peste 300g/24 ore (conțin apă peste 200 ml, sânge și mucus).

Examenul clinic pune în evidență semne variabile în funcție de etiologia și severitatea bolii:

- împăstare abdominală difuză, borborisme;
- contractură sau apărare locală.

Evoluția:

- autolimitată;
- agravare cu prezența durerilor abdominale severe, semnelor sistemice, deshidratării, scaunelor cu sânge sau persistența simptomelor mai mult de 24 de ore.

În cazul agravării se impun următoarele **investigații:**

- hemoleucograma;
- coprocultura;
- determinarea titrului Clostridium difficilae (în colita pseudomembranoasă indusă de antibioterapie);

- examenul parazitologic;
- evidenţierea leucocitelor în scaun prin coloraţia Löffler cu albastru de metilen: prezenţa lor indică diareea de origine microbiană şi inflamaţia cronică, iar absenţa lor diareea toxică, medicamentoasă, virală sau parazitară;
- sigmoidoscopia este utilă în diagnosticul shigellozei, colitei amoebiene sau ulcerative;
- radioscopia, radiografia, computer tomografia abdominală se practică în cazul durerilor intense, suspiciunii de obstrucţie sau perforaţie.

DIAREEA CRONICĂ

Diareea cronică defineşte sindromul caracterizat prin eliminarea cronică de mai mult de 3 scaune pe zi, pe o perioadă de cel puţin 3 săptămâni.

Clasificare etiologică

1. Gastrică:
   - postgastrectomie şi postvagotomie;
   - gastrita cronică Ménétrier, gastrita atrofică;
   - sindromul Zollinger-Ellison.
2. Intestin subţire (enterală):
   - inflamatorie:
     - boala Crohn;
     - boala Whipple;
     - boli de colagen (poliarterită nodoasă, lupus eritematos diseminat, sclerodermie);
     - amiloidoză;
     - enterită de iradiere;
     - dermatite (dermatită herpetică, atopică);
     - limfangiectazie intestinală;
   - malabsorbţie:
     - rezecţii intestinale;
     - enteropatie glutenică (sprue netropical);
     - sprue tropical;
     - deficit de zaharidaze;
     - limfom intestinal;
     - amiloidoză intestinală;
     - sclerodermie intestinală;
     - hipogamaglobulinemii;
     - insuficienţă pancreatică;

- diaree prin stază intestinală (sindrom de ansă oarbă, diverticuloză);
- giardiază, candidoză intestinală.

3. Colonică:
   - ➢ colită ulceroasă;
   - ➢ colită granulomatoasă (boala Crohn);
   - ➢ proctită ulcerativă;
   - ➢ diverticulită;
   - ➢ carcinomul de colon;
   - ➢ adenomul vilos.
4. Sindromul imunodeficienței dobândite:
   - ➢ infecții cu Criptosporidium, amoebiază, giardiază, herpes simplex, Isospora belli, citomegalovirus, Mycobacterium avium intracelulare, Salmonella typhimurium, Criptococcus, Candida;
   - ➢ enteropatia SIDA.
5. Cauze diverse:
   - ➢ insuficiență circulatorie mezenterică superioară;
   - ➢ boala Addison;
   - ➢ neuropatia diabetică vegetativă;
   - ➢ droguri (antiacide, antibiotice, hipotensive, colinergice, chinidină, alcool);
   - ➢ sindroame funcționale colonice;
   - ➢ tumori ale intestinului subțire;
   - ➢ gastroenterita eozinofilică;
   - ➢ fistule bilio-gastrice, bilio-duodenale, bilio-colice;
   - ➢ infecții (giardiază, amoebiază, tuberculoză);
   - ➢ abuz de laxative.
6. tumori neuroendocrine:
   - ➢ carcinoid (frecvența 2/100.000):
     - 20 % prezintă sindrom carcinoid caracterizat prin diaree, flush, wheezing, fibroză endomiocardică, hepatomegalie, leziuni de pelagră;
     - acidul 5 – hidroxiindolacetic urinar este crescut;
   - ➢ sindromul Zollinger – Ellison (20% aparțin sindroamelor tumorale multiendocrine MEN):
     - gastrinoamele cu diametru sub un centimetru pot fi localizate în pancreas, antrumul gastric, duoden;
     - gastrina crește la valori de peste 1000 pg/ml;
     - o parte au evoluție malignă;

- diareea apare prin efectul inhibitor al absorbției datorită hipergastrinemiei și prin sistarea secreției lipazei pancreatice;
- creșterea cantității de acid clorhidric conduce la apariția ulcerelor multiple;

➢ sindromul Wermer – Morrison (tumoră pancreatică non-beta, cu celule producătoare de peptid vasointestinal – VIPom):
- a fost denumit și holeră pancreatică datorită prezenței diareei apoase, asociată cu hipokaliemie și aclorhidrie (WDHA syndrome: watery diarrhea, hypokalemia and achlorhydria syndrome);

➢ glucagonom: simptome similare diabetului zaharat, rash migratoriu necrotic, eritem, tromboze venoase, anemie;
➢ enteroglucagonom: steatoree, hipertrofie de mucoasă intestinală;
➢ somatostatinom: diaree, steatoree, hipoclorhidrie, litiaza biliară, diabet zaharat;
➢ carcinom medular tiroidian: calcitonina crescută în ser, diaree, flush, tumoră tiroidiană;
➢ hipertiroidism, boli paratiroidiene.

Abord diagnostic

❖ **Anamneza** evaluează tipul de debut, simptomele asociate și caracteristicile scaunelor.

Diareea cu debut în adolescență sau la adultul tânăr orientează spre o boală celiacă, rectocolită ulcero-hemoragică, boală Crohn, tuberculoză sau perturbări funcționale.

Diareea cu debut la maturitate (vârsta peste 40 de ani) și la bătrâni poate fi consecința unui carcinom de colon, diverticulită, boli pancreatice.

Diareea poate alterna cu constipația în cancerul de colon, diverticulită, enterocolopatii funcționale, abuz de laxative, boli gastrice (gastrite, neo gastric, gastrectomie, vagotomie).

❖ **Diagnosticul** orientativ după tipul de diaree:

➢ intermitentă: funcțională, diverticulită, alergie digestivă, malabsorbție;
➢ matinală și după mese: boli gastrice, boală Crohn, rectocolită ulcero-hemoragică, emoțională;
➢ nocturnă: neuropatia diabetică (nu este specifică);
➢ continuă (diurnă și nocturnă): inflamație intestinală severă;
➢ cu scaune abundente: enterită și colita colonului proximal;
➢ cu scaune reduse cantitativ: colon distal;
➢ cu tenesme rectale: boli inflamatorii intestinale, leziuni ano-rectale;

- cu distensie abdominală: obstrucţie parţială;
- cu dispariţia crampelor la defecaţie: boală colonică;
- cu menţinerea crampelor după defecaţie: boală enterală.

❖ Pierdere în greutate asociată diareei:

- cu apetit păstrat: hipertiroidism, malabsorbţie, boală celiacă, boală Crohn, rectocolită ulcero-hemoragică;
- asociată cu febră şi alte semne generale: boli inflamatorii intestinale, boală Crohn, tuberculoză intestinală;
- precede debutul diareei: carcinom de pancreas, malabsorbţie, tuberculoză, diabet zaharat, hipertiroidism;
- tardivă: cancer de colon.

Dacă diareea nu se însoţeşte de pierdere în greutate şi manifestări sistemice ea are origine funcţională.

❖ **Caracteristicile scaunelor:**

- apoase, cu material fecal redus: tulburări funcţionale, boli inflamatorii severe, intestin redus;
- semiformate, palide, cu miros fetid, grăsoase, abundente: malabsorbţie;
- sanguinolente, însoţite de crampe şi tenesme rectale: dizenterie bacilară, amoebiană, rectocolită ulcero-hemoragică;
- hemoragii în scaun: proctită şi anită;
- moi, frecvente, negrăsoase: diaree gastrogenă, boală Crohn;
- cu mucus abundent (fără puroi şi sânge): tulburări funcţionale;
- semiformate sau lichide, de culoare verzuie: exces de laxative, infecţii;
- voluminoase, apoase, cu scăderea potasiului: infecţii (microbiene, tuberculoză), vipoame.

❖ La **examenul fizic** se pot descoperi următoarele modificări:

- flush purpuric în tumorile carcinoide ale intestinului subţire, metastazate;
- pigmentaţie difuză în boala Addison;
- lentigouri periorificiale în sindromul Peutz-Jeghers;
- paloare în sindroamele de malabsorbţie;
- echimoze, purpură în sindroamele de malabsorbţie, purpura Henoch-Schönlein;
- eritem nodos şi pioderma gangrenosum în rectocolita ulcero-hmoragică;
- semnul Argyll-Robertson, în absenţa luesului, este sugestiv pentru neuropatia diabetică;
- exoftalmie în boala Basedow-Graves;
- macroglosie în amiloidoză;
- limfadenopatie în limfoame, tuberculoză, carcinom metastatic, boala Whipple;
- limfedem în limfangiectazie;
- artrite periferice sau spondilite asociate cu boala Whipple, rectocolită ulcero-hemoragică, boală Crohn;

- hipocratism digital în sprue tropical şi rectocolita ulcero-hemoragică;
- în acrodermatita enteropatică leziunile alcătuite din eritem şi vezicule sunt dispuse mai ales la nivelul coatelor şi genunchilor şi se datoresc depunerii Ig A la joncţiunea dermo-epidemică.

❖ **Examenul abdomenului** poate evidenţia:

- zone de împăstare, borborisme, distensie gazoasă, hepato şi/sau splenomegalie, mase abdominale palpabile; palparea unor mase abdominale în cadranul inferior stâng este sugestivă pentru tumori carcinomatoase sau diverticuloză iar în cadranul inferior drept pentru carcinoame şi boala Crohn;
- cicatrici consecutive unor fistule sau fistule deschise în fosa iliacă dreaptă: boala Crohn;
- adenopatiile şi asocierea diareei cu febră, artralgii şi pigmentare cutanată sunt sugestive pentru boala Whipple;
- la tuşeul rectal se pot palpa mase tumorale în neoplasmul rectal sau polipi rectali în sindromul Peutz-Jegers.

❖ **Investigaţii paraclinice**

Rectosigmoidoscopia şi examenul fibrocolonoscopic au indicaţii absolute în bolile inflamatorii cronice colonice şi rectale, în neoplazii şi boli parazitare.

❖ Examenul radiologic:

- radiografia pe gol: visceromegalie, calcificări pancreatice în dreptul vertebrei L_1, corpi străini (postoperator);
- tranzitul baritat şi clisma baritată:
- ulcere multiple în sindromul Zollinger-Ellison;
- tumori gastrice;
- cadrul duodenal lărgit: tumori pancreatice, pancreatita cronică cefalică;
- diverticuloza intestinală;
- modificări ale ansei ileale terminale în boala Crohn şi dilatarea anselor în faţa obstacolului;
- traiecte fistuloase în tuberculoză şi boala Crohn;
- vizualizarea tumorilor colonice;
- dilatarea anselor intestinale şi diluarea bariului prin hipersecreţie;
- hipertrofia pliurilor mucoasei prin infiltraţie în limfangiectazie, boala Whipple, amiloidoză.

❖ Examene de laborator:

- hemograma: sindrom anemic în hemoragii, infecţii, malabsorbţie, eozinofilie în parazitoze, reacţii alergice, gastroenterită eozinofilică, neoplasme;
- examenul scaunului:
  - examenul coproparazitologic (paraziţi, ouă paraziţi);
  - coprocultura;
  - evidenţierea sângerărilor oculte;

- leucocite fecale crescute;
- deficit de digestie gastrică (prezența țesutului conjunctiv în scaun);
- deficitul pancreatic se materializează prin prezența de grăsimi neutre, fibre musculare nedigerate sau puțin digerate, granule de amidon;
- deficitul biliar: cristale de acizi grași;
- prezența steatoreei (eliminarea > 5 g grăsimi/24 ore la o ingestie de 80-100 g lipide) caracterizează sindromul de malabsorbție și afecțiunile pancreatice;
- creșterea azotului fecal la mai mult de 5 g/24 ore la un aport de 100 g proteine definește creatoreea;
- în diareea de fermentație acizii organici cresc în scaun peste valoarea de 20 cc NaOH N/10;
- în diareea de putrefacție crește NH_3 fecal peste 4 cc la 100 g materie fecală;

➢ se vor doza electroliții serici, ureea, creatinina;
➢ electroforeza proteinelor serice: scăderea albuminelor și gammaglobulinelor în sindroamele de malabsorbție, diareea intestinală, inflamațiile cronice;
➢ carotenul seric scăzut (în condițiile unui aport normal de vegetale) caracterizează sindroamele de malabsorbție;
➢ calciul, fosforul, fosfataza alcalină se dozează în afecțiunile paratiroidiene;
➢ T_3, T_4 în hipertiroidie;
➢ glicemia à jeun și la 2h postprandial: în diabetul zaharat și scăderea toleranței la glucoză;
➢ folatul seric și vitamina B_{12} în sindroamele de malabsorbție (normal folatul seric > 2 ng/ml sau 5 nmol/L iar folatul eritrocitar 125 – 600 ng/ml sau 283-1360 nmol/L; vitaminemia B_{12} > 100-700 pg/ml sau 74-516 pmol/L);

❖ <u>Teste speciale:</u>

➢ secreția gastrică se studiază mai ales în suspiciunea de sindrom Zollinger-Ellison care evoluează cu diaree și ulcere multiple; crește atât secreția bazală, cât și cea stimulată cu pentagastrină (6 μg/kg injectabil subcutanat): DAB≥15mEq/h, DAB/DAM >0,6 iar gastrina serică ≥ 500 ng/ml;
➢ testul Schilling de absorbție a vitaminei B_{12} (se administrează intramuscular 1000 γ vitamină B_{12} pentru saturarea depozitelor tisulare, apoi se administrează per os vitamina B_{12} marcată cu Co radioactive și se urmărește eliminarea ei în scaun și urină; în absența factorului intrinsec – achilie gastrică, anemie Biermer sau în cazul leziunilor ileale, vitamina B_{12} nu se elimină urinar, ci doar prin fecale);
➢ excreția lipidelor în scaun (5-7g/24h la un aport de 80-100g/zi);

- absorbția D-xilozei (se administrează 25g în 250 ml apă și se măsoară excreția ei în 5 ore care trebuie să fie mai mare de 5g și xilozemia ≥ 20 mg/dl la 60 minute); scade în afecțiuni ale mucoasei jejunale;
- testul toleranței la lactoză: în cazul unui istoric de intoleranță la lapte se administrează lactoză 100g sau 1,75g/kg și se urmărește evoluția glicemiei la 15, 30, 60 și 90 minute; dacă glicemia nu crește peste 20 mg/dl și apar balonare, flatulență, crampe, diaree se confirmă malabsorbția lactozei; se poate măsura și H_2 în aerul expirat care crește sau se administrează lactoza însoțită de bariu și se urmărește tranzitul enterocolonic radiologic;
- testul la bentiromidă este utilizat pentru evidențierea insuficienței pancreasului exocrin; în cazul unui pancreas normal, concentrația de chimotripsină este suficientă și aceasta clivează acidul paraaminobenzoic (PABA) din peptidul sintetic bentiromid, administrat în doza de 500 mg, iar excreția urinară a PABA va depăși 60% la 6 ore; testul permite diferențierea insuficienței pancreatice de leziunile mucoasei intestinale;
- culturile din lichidul intestinal sunt pozitive în cazul unei proliferări microbiene masive, de peste 1 milion germeni/ml și se întâlnesc în sindromul de ansă oarbă, diverticuli și stricturi multiple, boli renale și hepatice, diabet, sclerodermie);
- testul respirator cu acizi biliari permite identificarea sindromului malabsorbtiv în sindromul de ansă oarbă cu hiperpopulare bacteriană, în rezecții și în bolile ileonului; testul este pozitiv în prezența creșterii CO_2^{14} marcat în aerul expirat, după administrarea de acid glicocolic marcat cu ^{14}C;
- biopsia peroral a intestinului subțire (biopsie prin sucțiune hidraulică) evidențiază modificări caracteristice ale mucoasei și submucoasei în boala celiacă, maladia Whipple;
- măsurarea timpului de tranzit al coloranților marker: se administrează 50 mg albastru de cresyl brillant în 350 mg de metilceluloză și se constată scăderea timpului de tranzit;
- arteriografia pune în evidență insuficiența mezenterică, tumori, anomalii ale submucoasei;
- colonofibroscopia;
- testul pentru laxative: determinarea prin teste urinare a componentelor acestora: aloe, alcaloizi de senna, bisacodyl.

Modificările intestinului subțire și colonului care pot genera sindroame diareice cronice se pot clasifica astfel:

1. **Tulburările de motilitate funcționale (diagnostic de excludere):**

- istoric îndelungat de diaree intermitentă sau cronică;
- exacerbări determinate de stress emoțional și anxietate;
- diaree matinală sau după mese;

- aspectul scaunelor: abundente sau reduse, semiformate sau lichide, uneori cu mucus;
- sângele apare doar în prezența unei complicații anorectale;
- absența simptomelor sistemice, cu stare de nutriție păstrată;
- examenul fizic, studiul scaunului, rectosigmoidoscopia și clisma baritată sunt negative.

2. Afecțiunile organice ale intestinului subțire și colonului:

- Malabsorbția se caracterizează prin:
  - diaree cu scaune abundente, palide-grăsoase, cu miros pătrunzător care conduc la deficiențe nutriționale și scădere ponderală;
  - hipermetabolism și pierderea apetitului în absența febrei;
  - diareea dispare la 1-2 zile de la suprimarea aportului alimentar oral;
  - crește excreția fecală de lipide și azot.
- Principalele cauze de malabsorbție:
  - Enteropatia glutenică (boala celiacă, sprue netropical):
    - afecțiune frecventă în Irlanda de est (1/300);
    - prezența frecventă a grupelor HLA DQ_2 (90%) și HLA DQ_8 (10%);
    - stare idiopatică caracterizată prin diaree cronică și sindrom de malabsorbție, cu răspuns bun la dieta fără gluten;
    - biologic se constată scăderea albuminemiei, calcemiei, vitaminemiei A și D, scăderea calciului și magneziului și creșterea fosfatazei alcaline;
    - anticorpi antiendomisiali și creșterea imunoglobulinelor A;
    - diagnosticul este susținut de biopsia de mucoasă a intestinului subțire care evidențiază turtirea vilozităților și absența criptelor, aplatizarea epiteliului și infiltratul inflamator în lamina propria, leziuni frecvente la nivelul jejunului și duodenului și, mai rar, la nivelul ileonului;
  - Sprue tropical este generat de bacterii toxigene (Klebsiella pneumoniae, Escherichia Coli) și se însoțește de deficit de acid folic;
  - Boala Whipple: la examenul morfopatologic vilozitățile sunt turtite și destinse de acumularea de macrofage ce conțin material Schiff pozitiv;
  - Abetalipoproteinemia: celulele epiteliale viloase conțin vacuole lipidice;
  - Agamaglobulinemia (absența plasmocitelor în sângele medular și periferic);
  - Sprue colagenic: îngroșarea membranei bazale a enterocitelor;

- Boala lanţurilor grele: atrofie vilozitară prin infiltrat cu plasmocite.
- Boala Crohn:
  - întâlnită la adolescenţi şi adulţi tineri;
  - evoluţie cu exacerbări şi remisiuni;
  - clinic: diaree, dureri în fosa iliacă dreaptă, subfebrilitate, scădere ponderală, uneori tablou de apendicită acută, palparea unui cordon dur sau bloc tumoral în fosa iliacă dreaptă; în remisiune pacienţii prezintă constipaţie;
  - în evoluţie: formare de fistule şi sindroame obstructive intestinale;
  - se aseamănă cu rectocolita ulcero-hemoragică de care se diferenţiază prin: absenţa afectării rectosigmoidului la debut, interesarea tuturor straturilor, mucoasa bolnavă este net demarcată.
- Rectocolita ulcero-hemoragică:
  - predomină la tineri dar poate apare la orice vârstă;
  - evoluţie cu exacerbări şi remisiuni;
  - în perioadele de exacerbare se agravează diareea (peste 30 scaune/zi, cu mucus, sânge şi puroi), apar febra, scăderea în greutate, crampe abdominale şi tenesme;
  - complicaţii: pericolită, perforaţia intestinului, ulceraţii perianale, artrită, spondilită, irită, eritem nodos, pyoderma gangrenosum, transformarea malignă;
  - diagnosticul necesită efectuarea rectosigmoidoscopiei.
- Diverticulita:
  - diverticulii colonici apar odată cu înaintarea în vârstă;
  - în prezenţa inflamaţiei se manifestă clinic prin durere şi împăstare în fosa iliacă stângă şi diaree sangvinolentă;
  - diverticulii pot fi puşi în evidenţă prin irigografie şi fibrocolonoscopie.

SINDROMUL CONSTIPAŢIEI

Constipaţia este sindromul generat de stagnarea materiilor fecale în intestin cu hiperdigestie şi creşterea consistenţei scaunului prin hiperabsorbţia apei, cu reducerea conţinutului ei în scaun, având drept consecinţă scăderea numărului de scaune la mai puţin de un scaun la 2 zile, sau în cantitate mai mică de 50 g/24 ore, eliminare dificilă, însoţită de disconfort abdominal şi senzaţie de evacuare incompletă. Microscopic se constată dispariţia celulozei, amidonului crud sau fiert,

fibrelor musculare, scăderea concentrației în acizi organici și creșterea concentrației în amoniac.

Cauzele constipației acute:

- blocaj prin fecaloame în ampula rectală (uneori falsă diaree și disconfort rectal sever);
- neo rectal sau rectosigmoidian;
- leziuni anorectale dureroase (rectite, flebite hemoroidale);
- ateroscleroza obliterantă a vaselor mezenterice;
- stenoze intestinale;
- boli urinare;
- boli neurologice;
- boli sistemice.

Constipația cronică

- Funcțională:
  - obiceiuri alimentare neadecvate (alimentație săracă în fibre, aport scăzut de lichide);
  - sarcină;
  - absența exercițiului fizic;
  - medicație, laxative în exces;
  - anxietate, nevroză, depresie.
- Organică:
  - umplere rectală insuficientă:
    - boli gastro-intestinale:
      - tumori benigne sau maligne;
      - boli inflamatorii (boală Crohn, rectocolită ulcero-hemoragică);
      - amoebiază;
      - diverticulită;
      - colon iritabil;
      - megacolon congenital (boala Hirschprung): aganglionoza colonică congenitală (1/4500 nașteri) în care celulele ganglionare ale plexului neural sunt absente pe o distanță variabilă de la orificiul anal în sus; în 2/3 din cazuri aganglionoza interesează rectul și sigmoidul, dar pot fi interesate segmente reduse sau tot colonul și, rareori, intestinul subțire și colonul; biopsia rectală evidențiază aganglionoză și fibre nervoase hipotrofiate;
    - disfuncție secundară bolilor sistemice:
      - deshidratări importante (febră, diabet zaharat);

- ❖ hipotiroidie;
- ❖ hiperparatiroidism sau hipercalcemie;
- ❖ hipokaliemie;
- ❖ diabet zaharat;
- ❖ porfirie;
- ❖ intoxicaţie cu plumb;
- ❖ disfuncţie secundară drogurilor: opiacee, ganglioplegice, anticolinergice, antiacide neresorbabile, antidepresive, hematinice, diuretice.

- golire rectală inadecvată:
  - o tulburări în reflexul de defecaţie de cauză abdominală sau ano-rectală (ulcere, fisuri, fistule anale, proctită, hemoroizi, creşterea tonusului sfincterului anal);
  - o boli neurologice;
  - o inactivitate fizică;
  - o musculatura abdominală slabă;
  - o vârsta înaintată;
  - o tulburări în reflexul de defecaţie de cauză psihică.

Abord diagnostic:

➢ efectuarea tuşeului rectal este obligatorie şi poate pune în evidenţă:
- fecaloame intrarectale;
- boli anale, perianale, rectale;
- absenţa materiilor fecale în rect în defectele de umplere rectală;
- tumori rectale (frecvent constipaţie recent instalată);

➢ examinarea materiilor fecale pentru hemoragii oculte;

➢ rectosigmoidoscopia şi colonoscopia;

➢ irigografia şi radioscopia gastrointestinală.

SINDROAMELE EXCESULUI DE GAZE LA NIVEL GASTROINTESTINAL

Principalele elemente care aparţin sindromului sunt:

➢ aerofagia;

➢ distensia abdominală;

➢ flatulenţa.

Aerofagia determină eructaţii frecvente, balonare, dureri precordiale.

Distensia abdominală şi durerea difuză pot fi întâlnite în primul rând în sindromul de flexură stângă care se manifestă prin durere în cadranul superior stâng, iradiată în braţul şi umărul stâng, balonare, flatulenţă; durerea şi celelalte simptome se remit după defecaţie.

Flatulența se produce ca urmare a aerului înghițit sau datorită fermentației bacteriene.

Cauze:

- funcționale sau psihosomatice;
- organice:
  - esofagiene: reflux gastro-esofagian, hernie hiatală, achalazie;
  - gastrice și duodenale: gastrită, ulcer, cancer;
  - biliare: colecistite, colelitiază, coledocolitiază;
  - pancreatice: pancreatită, cancer;
  - intestinale: colon iritabil, malabsorbție, angor abdominal, obstrucții;
  - boli sistemice: tuberculoză, diabet zaharat, insuficiență renală cronică.

NEOPLAZIILE INTESTINULUI SUBȚIRE ȘI COLONULUI

NEOPLAZIILE JEJUNULUI ȘI ILEONULUI

Reprezintă 1-5% din tumorile gastrointestinale.

Tumorile maligne sunt mult mai frecvente în duoden și jejun, iar cele benigne în jejun. În ordinea descrescătoare a frecvenței sunt adenocarcinoame în peste jumătate din cazuri, tumori carcinoide în 20%, limfoame în 18% și sarcoame în 8%. Tumorile carcinoide duodenale secretă somatostatină și, în consecință, dezvoltă un sindrom caracterizat prin diabet, constipație și litiază biliară. Incidența acestor tumori este crescută în neurofibromatoze și în boala Hippel-Lindau.

Clasificare:

- benigne: leiomioame, lipoame, neurofibroame, fibroame, tumori vasculare (Rendu-Weber-Osler, hemangioame, angiodisplazii), polipi (mai puțin frecvenți decât în cazul colonului);
- maligne: adenocarcinoame, limfoame, sarcom Kaposi, tumori carcinoide. Adenocarcinoamele sunt mult mai frecvente la bolnavi cu boală celiacă și boală Crohn și se prezintă ca neoplasme, cu tendință la obstrucție, ulcerație și hemoragie, ce metastazează în ficat.

Tumorile carcinoide:

- aproximativ 50% sunt multiple;
- principala localizare este la nivelul apendicelui și ileonului;
- majoritatea au diametrul sub 2 centimetri;
- 80% metastazează local sau în fica:;

- principalele simptome: durere, obstrucție, hemoragie, sindrom carcinoid și sindrom pelagroid prin carența de triptofan, hepatomegalie dureroasă în prezența metastzelor;
- sindromul carcinoid se caracterizează prin:
  - flush migratoriu pruriginos prin hipersecreție de histamină;
  - flush roșu închis al feței și trunchiului;
  - wheezing, dispnee;
  - diaree secretorie;
- diagnostic:
  - determinările biologice pun în evidență creșterea secreției de histamină, 5-hidroxi-triptofan, 5-hidroxi-triptamină, 5-hidroxi-serotonină, cu eliminare urinară crescută de acid 5-hidroxi-indol-acetic (A 5 HIA);
  - enteroscopia per orală pentru duoden și jejunul proximal și fibrocolonoscopie pentru ileonul terminal;
  - bariopasaj intestinal;
  - arteriografia mezenterică.

NEOPLAZIILE COLONULUI ȘI RECTULUI

Incidența este apreciată între 7 și 50%.

Dintre acestea, tumorile benigne sunt reprezentate de adenoame, polipi solitari (pediculați sau sesili) dar și multipli, localizați la nivelul rectului și sigmoidului, limfoame, neurofibroame.

POLIPOZA COLONICĂ

Polipoze ereditare

- **Polipoza adenomatoasă familială**:
  - transmitere autosomal dominantă (defectul pe gena APC de pe cromozomul 5);
  - prezența a mai mult de 100 polipi înainte de 40 ani (între 100-5000 în a doua decadă de viață; se asociază cu polipoza gastrică și intestinală);
  - pot fi asimptomatici sau se pot complica cu rectoragii, sindroame ocluzive, diaree, dureri abdominale, malignizare (în procent de aproape 100%).
- **Sindromul Gardner:**
  - polipoză cu malignizare de 100%, asociind și alte tumori maligne de sistem nervos central, suprarenale, tiroidă, ficat, căi biliare;

- alte manifestări: fibroame cutanate, chiste dermoide multiple, osteoame, anomalii dentare, fibromatoză mezenterică, hipertrofia epiteliului pigmentar al retinei, chisturi sebacee.

❖ **Sindromul Turcot:**

- polipi cu diametrul de peste 3 centimetri;
- transmitere autosomal recesivă;
- asociat cu glioblastom, meduloblastom;
- diagnosticul tumorilor cerebrale precede diagnosticul polipozei.

❖ **Sindromul Peutz-Jeghers:**

- polipoză cu transmitere autosomal dominantă şi risc redus de malignizare;
- polipii hamartomatoşi sunt localizaţi în stomac, intestinul subţire, colon, coledoc, vezica biliară, rar în bronhii;
- se asociază cu lentigouri periorificiale şi pe membre.

❖ **Polipoza juvenilă familială:**

- localizare colonică, gastrică sau generalizată;
- diagnosticată la vârsta de 20 de ani;
- risc redus de malignizare;
- clinic: diaree, enteropatie exsudativă, invaginaţie, hemoragii, prolaps.

❖ **Sindromul Cowdey:**

- localizat gastrointestinal, cutanat şi mucos;
- hamartoame ce nu malignizează;
- se asociază cu cancer de tiroidă, sân, piele.

Polipoze neereditare

❖ **Sindromul Cronkhite-Canada:**

- polipoză gastrointestinală;
- se asociază cu alopecie, atrofie unghеală, pigmentaţie, diaree apoasă.

❖ **Polipoza inflamatorie şi pseudopolipoza** se întâlnesc în colita ulceroasă şi boala Crohn.

Riscul transformării maligne depinde de mărime (1% la cei de I cm şi 50% la cei de peste 2 cm), structura viloasă şi atipiile celulare.

Pentru diagnostic pot fi utile următoarele explorări: fibrocolonoscopie, irigografie, anuscopie, endoscopie digestivă superioară, dozarea antigenului carcinoembrionar, hemograma, electroforeza, testul hemoragiilor oculte.

CANCERUL COLONULUI ŞI RECTULUI

În prezent, cancerul colonului şi rectului reprezintă numărul unu în patologia malignă. 70 % dintre tumori sunt localizate la nivelul sigmoidului şi rectului, majoritatea fiind adenocarcinoame (95%).

Incidența crește peste vârsta de 40 de ani, cu un maxim între 65-75 ani. Carcinomul de colon este mai frecvent la femei iar cel de rect la sexul masculin.

Factori de risc și condiții predispozante:

- dieta săracă în fibre, vitamina D, calciu, dar cu exces de proteine, grăsimi, carbohidrați;
- polipii adenomatoși;
- antecedente pozitive: rude de gradul întâi cu neoplasm de colon, sindromul cancerului familial;
- polipoza familială;
- boala Crohn cu localizare colonică;
- rectocolita ulcero-hemoragică cu evoluție de peste 10 ani;
- colecistectomia;
- esofagul Barrett;
- schistosomiaza;
- implantul uretero-colic;
- acromegalia;
- excesul de sialomucine și sulfomucine;
- profesia: industria berii și azbestului;
- genetici: creșterea activității oncogenelor ras și deleția genelor supresoare (genele care codifică proteina p 53).

Localizare:

- 9% la nivelul ceco-ascendentului (4% cec și 5% colonul ascendent);
- 6% colonul transvers;
- 3% colonul descendent;
- 20% sigmoid;
- 62% la nivelul joncțiunii recto-sigmoidiene și rectului (30% dintre acestea pot fi detectate prin tușeu rectal).

Tablou clinic

Cancerul colonului drept se caracterizează printr-o creștere mai lentă până la formațiune palpabilă, fiind asociat cu sindrom anemic, febră, astenie.

Cancerul colonului transvers are în prim plan sindromul dispeptic.

Cancerul colonului stâng se prezintă cu hemoragie și sindrom obstructiv.

În evoluție, se instalează scăderea importantă în greutate, perforații intestinale, metastaze.

Principalele sindroame paraneoplazice care însoțesc evoluția: forme neuro psihice, sindrom Cushing, hiperparatiroidie, achantosis nigricans, sindrom Raynaud.

Evoluția și extensia cancerului de colon se poate face astfel:

- extindere directă prin peretele colonic;
- metastaze hematogene;
- metastaze în ganglionii regionali;

- propagare perineurală;
- metastaze intraluminale.

Diagnosticul se bazează pe următoarele explorări: irigografie, rectosigmoidoscopie, fibrocolonoscopie, computer-tomografie, dozarea antigenului carcino-embrionar (pozitiv în 20% dintre cazuri), creşterea antigenilor CA 19-9 şi CA 125.

Supravieţuirea la 5 ani în funcţie de extensia tumorală:

- limitată la perete (90%);
- afectarea seroasei (60%);
- atingere ganglionară (30%);
- metastaze (mai puţin de 5%).

Din punct de vedere histologic, 20% sunt bine diferenţiate, 60% moderat diferenţiate şi 20 % anaplazice.

Clasificarea TNM:

T_{is} – mucoasa, T_1 – mucoasa şi submucoasa, T_2 – musculara, T_3 – seroasa, T_4 – extindere în organele învecinate;
N_0 – fără invazie ganglionară, N_1 – 1-3 ganglioni pericolici, perirectali, N_2 – peste 4 ganglioni pericolici, perirectali, N_3 – invazie ganglionară la distanţă;
M – metastaze hepatice.

Stadii:

Stadiul 0: $T_{is}N_0M_0$;
Stadiul 1: $T_1N_0M_0$ sau $T_2N_0M_0$;
Stadiul 2: $T_3N_0M_0$ sau $T_4N_0M_0$;
Stadiul 3: orice $T_{1-2}N_{1-3}M_0$, orice $T_3N_{1-3}M_0$, orice $T_4N_{1-3}M_0$;
Stadiul 4: orice T, orice NM_1.

SINDROMUL ANORECTAL

Sindromul anorectal este alcătuit din următoarele semne şi simptome:

- tenesmele rectale:
  - nevoie permanentă şi dureroasă de defecaţie, fără rezultat;
  - cauze: rectite, rectocolite, constipaţie, colon iritabil, tumori rectale;
- rectoragii: eliminarea de sânge proaspăt ce coafează materiile fecale;
  - cauze: hemoroizi, tumori anorectale, proctită, colită distală, ulcer rectal, fisură anală;
- durerea anală: fisuri anale, hematom perianal, abces perianal, hemoroizi (flebita hemoroidală, încarcerarea), colon iritabil, tumori anorectale;
- pruritul anal:
  - cauze identificabile: scurgeri anale, scaune frecvente, infecţie, candidoză, oxiuriază, psoriazis, colchicină;
  - cauze posibile: obezitate, alimente chimizate, tulburări psihice;

- cauze neidentificabile (50%);

➢ incontinența fecală:
  - bolnavi gravi, bătrâni;
  - boli anorectale: prolaps, boli neuropsihice, afecțiuni neurologice, tumori, hemoroizi, traumatisme, diaree severă, boală Crohn;

➢ scurgeri anale și fistule: boala Crohn.

Examenul obiectiv și investigații:

➢ inspecția regiunii anale și perianale;
➢ tușeu rectal, anuscopie, manometrie;
➢ proctosigmoidoscopie;
➢ recoltare de probe: hemoragie, bacterii, examen citologic și parazitologic.

„From putting knowledge before wisdom and science before art and cleverness before common sense."
Sir Robert Hutchinson

SEMIOLOGIA FICATULUI ŞI CĂILOR BILIARE

Ficatul este cea mai mare glandă a organismului (1000-1500 grame) şi are numeroase funcţii.

Ficatul este implicat în **metabolismul glucidic**, atât în glicogenogeneză, cât şi în glicogenoliză:

- glicogenogeneza: de la zaharurile simple absorbite (glucoză, fructoză, galactoză, manoză, xiloză, arabinoză) se sintetizează glicogen; neoglicogeneza permite sinteza glicogenului pornind de la grăsimi sau aminoacizi (explică hiperglicemia persoanelor ce nu consumă glucide);
- glicogenoliza determină transformarea glicogenului în glucoză prin hidroliză.

Glicoreglarea este controlată de sistemul nervos vegetativ bulbar şi de echilibrul dintre hormonii hipo şi hiperglicemianţi. Insulina favorizează glicogenogeneza la nivel hepatic şi se opune procesului de glicogenoliză, fiind singurul hormon hipoglicemiant.

Hormonii hiperglicemianţi:

- hormonii hipofizei anterioare antagonizează efectele insulinei;
- catecolaminele;
- cortizonul creşte glicemia prin stimularea neoglicogenezei.

Metabolismul proteic

Ficatul intervine în:

- anabolismul proteic:
  - sintetizează cea mai mare parte a proteinelor plasmatice (albumină, fibrinogen, protrombină, o parte din globuline);
  - pentru sinteza albuminelor se pleacă de la diferiţi aminoacizi (unii esenţiali) luaţi din alimente;
  - sinteza protrombinei se face numai în prezenţa vitaminei K ce provine din alimentaţie şi din sinteza realizată de flora microbiană intestinală;
  - aminoacizii necesari pentru sinteza globulinelor se obţin prin transaminarea aminoacizilor exogeni;
- catabolism proteic şi ureogeneză (NH_3 provine din dezaminarea aminoacizilor la nivel hepatocitar la care se adaugă amoniacul sangvin adus la ficat de vena portă - de origine intestinală şi din circulaţia generală);

- stocare pentru scurtă durată a proteinelor.

Metabolismul lipidic

Ficatul primeşte şi metabolizează:

- lipide intestinale absorbite ca trigliceride şi acizi graşi, prin vena portă;
- lipide din circulaţia generală la polul sangvin;
- acizii graşi sunt oxidaţi la dioxid de carbon şi apă;
- colesterolul este metabolizat sub influenţa enzimelor: colesterolesteraza, colinesteraza, lipaza.

Metabolismul apei

Ficatul intervine în determinismul presiunii oncotice prin sinteza albuminei şi unii hormoni cu rol în metabolismul apei (hormon antidiuretic, aldosteron, cortisol) sunt inactivaţi la nivel hepatic.

Funcţia biliară

Compoziţia lichidului biliar:

- apă;
- compuşi anorganici: ioni de clor, sodiu, potasiu, anion bicarbonic, în concentraţie asemănătoare cu cea plasmatică;
- compuşi organici: săruri biliare, fosfolipide, colesterol, bilirubină conjugată, mici cantităţi de proteine, enzime (fosfataza alcalină, gamma-glutamiltranspeptidaza, leucin-amino-peptidaza, 5-nucleotidaza).

Cantitatea normală de bilă este 750-1000 ml/24 ore. Bila rezultă prin secreţia activă a acizilor biliari în canaliculele biliare, urmată de crearea unui gradient osmotic ce antrenează eliminarea apei şi electroliţilor în căile biliare. Sodiul este secretat activ la polul biliar hepatocitar, iar excreţia bilirubinei şi a coloranţilor este independentă de procesele anterioare. În vezicula biliară are loc absorbţia a 90% din apă. În canalele hepatice şi coledoc are loc secreţia de bicarbonat, controlată de secretină.

Metabolismul acizilor biliari

Acizii biliari primari, caracteristici omului, se formează plecând de la colesterol, după două transformări principale în hepatocit: hidroxilarea nucleului ciclopentanofenantrenic la nivelul reticulului endoplasmatic şi ruperea catenei laterale în mitocondrii. Rezultă acizii colic şi chenodeoxicolic. Acizii biliari primari sunt conjugaţi în reticulul endoplasmic hepatocitar cu aminoacizii glicocol şi taurină, rezultând acizii glicocolic şi taurocolic, cu solubilitate crescută în lichidele alcaline duodenale şi care sunt excretaţi în bilă pe cale diferită de cea a bilirubinei şi coloranţilor. 90% din acizii biliari primari conjugaţi, excretaţi în bilă, sunt reabsorbiţi prin difuziune pasivă de-a lungul întregului intestin subţire, mai ales la nivelul ileonului terminal.

10% din cantitatea totală de acizi excretaţi nu se reabsorb şi ajung în colon, unde sunt deconjugaţi şi dehidroxilaţi sub acţiunea enzimelor florei colonice,

rezultând acizii biliari secundari: acidul dezoxicolic din acidul colic şi acidul litocolic din acidul chenodezoxicolic. Aceştia sunt aproape în întregime reabsorbiţi la nivelul colonului şi revin la ficat pe cale portală. Concentraţia lor în sângele periferic este mică (3-20 mg/l). Acizii biliari reabsorbiţi sunt conjugaţi în hepatocit şi reexcretaţi în bilă, ce conţine un amestec de acizi biliari primari şi secundari (2/10), proveniţi din reabsorbţia colonică. Eliminarea prin fecale nu depăşeşte în mod normal 2%.

Ficatul sintetizează aproximativ 600 mg acizi biliari în 24 ore. Cantitatea totală de acizi biliari conţinuţi în intestin, circulaţia splanhnică, sistemul hepatobiliar este de 3-4 g acizi biliari. Bila aduce zilnic în intestin 20-30 g acizi biliari. Prin circuitul entero-hepatic întreaga cantitate de acizi biliari este excretată şi reabsorbită de 6-10 ori în fiecare zi. Imediat ce au fost conjugaţi, acizii biliari primari sunt excretaţi în capilarele biliare unde, în funcţie de pH-ul bilei, rămân ca atare sau se combină cu sodiu şi potasiu, formând săruri biliare.

Rolurile acizilor biliari:

- în bilă menţin în soluţie colesterolul insolubil în apă şi îl împiedică să cristalizeze;
- în intestinul subţire exercită rol de detergenţi, favorizând emulsionarea lipidelor, dar rolul lor fundamental este în absorbţia lipidelor şi a vitaminelor liposolubile.

Metabolismul bilirubinei

Hemoglobina este formată din hem şi globină. Administrarea de precursori marcaţi ai hemului (glicină marcată radioactiv) a permis precizarea faptului că pigmenţii biliari prezintă două vârfuri separate de activitate:

- bilirubina precoce (10-20%), apărută la 10 zile de la administrare şi rezultată din catabolismul hemului proteinelor nonhemoglobinice (mioglobina, catalaza, citocromii hepatici) şi a hemului din măduva hematopoietică, sursa majoră fiind eritropoieza ineficientă (distrugerea în interiorul măduvei a unei părţi din eritroblaşti);
- bilirubina tardivă provine din catabolismul hemului eritrocitelor îmbătrânite, captate şi distruse în celulele reticulohistiocitare.

Bilirubina sintetizată în celulele sistemului reticulohistiocitar este descărcată în plasmă şi aproape instantaneu complexată cu albuminele. La nivelul ficatului este captată din sângele sinusoidal de către hepatocite şi este conjugată în reticulul endoplasmatic neted. 80% din bilirubină este conjugată sub acţiunea enzimei microsomale UDP-glucuronil-transferaza cu o moleculă sau două de acid glucuronic activat, formându-se bilirubina – monoglucuronid (pigmentul I) şi bilirubina – diglucuronid (pigmentul II). Bilirubina conjugată este eliminată activ în lumenul canaliculilor biliari, la fel ca şi coloranţii BSP, roz bengal, verde de indocianină (nu însă pe aceeaşi cale cu a acizilor biliari).

În intestin bilirubina, după deconjugare de către glucuronidază, este redusă sub acțiunea enzimelor și bacteriilor anaerobe din flora intestinală, rezultând un grup de 3 compuși tetrapirolici incolori denumiți urobilinogeni (d-urobilinogen, mezobilinogen, stercobilinogen).

O parte din urobilinogeni sunt eliminați prin scaun (125-200 mg zilnic) și, sub acțiunea florei colonice, sau prin expunere la aer, se dezoxidează în stercobilină, dând aspectul de scaune pleiocrome. Cealaltă parte sunt reabsorbiți și cu sângele port ajung la ficat, care îi elimină aproape în totalitate (95-97%) prin bilă, realizând un circuit entero-hepatic. O mică parte din urobilinogenii reabsorbiți (2-5 mg/100ml sau 0,5 mg/24 ore) se elimină prin urină și în contact cu aerul se oxidează în urobilină.

La om, principalul pigment biliar este bilirubina care, în condițiile unei hemolize fiziologice, se sintetizează în cantități de 250-300 mg/24h. Catabolismul a 1 gram hemoglobină generează 36,2 mg bilirubină. Eliminarea fecală a urobilinogenului este de 125-200 mg/24h (limita superioară a normalului 280 mg/24h). Urobilinogenul se elimină în urină în cantități reduse (< 4 mg/24h).

Bilirubina indirectă dă reacția Hajmans van der Bergh indirectă. Este liposolubilă, nu se elimină prin filtrul renal indiferent de valoarea ei, se fixează pe lipidele sistemului nervos central dând fenomene toxice grave (encefalopatia bilirubinică de la sugari și copilul mic).

Bilirubina directă dă reacția van der Bergh directă, este hidrosolubilă, nu e toxică, trece filtrul renal.

Metabolismul coloranților

Brom-sulfon-ftaleina (BSP), colorant sintetic, după injectarea intravenoasă este vehiculat de albuminele plasmatice, captat de hepatocit, conjugat cu aminoacizi sulfurați (mai ales glutation) și eliminat activ în canaliculele biliare.

BSP constituie o probă importantă în explorarea funcției hepatice, dependentă de:

- existența unui debit sangvin hepatic normal;
- captare normală la polul sangvin al hepatocitului;
- excreție normală la nivelul polului biliar.

DATE DE ORDIN GENERAL

Vârsta

Nou-născuți și sugari:

- icterul nou-născutului și sugarului:
  - icterul fiziologic al nou-născutului exprimă imaturitatea sistemului enzimatic al glucuronil transferazei și blocarea ei prin laptele matern;

- sindromul Crigler-Najjar tip I (deficit total de UDP-glucuronil transferază);
- atrezia de căi biliare, cu imposibilitatea drenajului normal al bilei în intestin;

➢ glicogenoze.

Copil şi adolescent: sindromul Crigler-Najjar tip II, sindromul Gilbert, sindromul Dubin-Johnson şi Rotor, hepatite virale (A, B, C, B+D, E, G), hepatite cronice, ciroza hepatică.

Adulţi:

➢ hepatite virale acute, hepatita cronică, ciroza hepatică, cancerul hepatic;
➢ hepatopatiile etanolice (steatoza, steatohepatita, steatociroza);
➢ steatoze hepatice nonalcoolice (obezitate, diabet, medicamentoase, idiopatice);
➢ amiloidoza, hemocromatoza, boala Wilson (ciroza hepato-lenticulară);
➢ deficitul în α_1-antitripsină (cirozã hepatică asociată cu emfizem pulmonar la vârste tinere);
➢ ciroza biliară primitivă, hepatite cronice autoimune, colangita sclerozantă primitivă;
➢ boala Caroli, ciroza biliară secundară;
➢ sarcoidoza hepatică;
➢ abces hepatic, colangite, angiocolite, angiocolecistite;
➢ chistul hidatic hepatic;
➢ litiaza biliară;
➢ tuberculoza, luesul, bruceloza cu localizare hepatică.

Vârstnici:

➢ ciroze hepatice de diferite etiologii;
➢ cancer hepatic, colangiocarcinom, carcinom vaterian;
➢ metastaze hepatice, interesare în hemopatii maligne.

Sexul

Ciroza hepatică etanolică şi hemocromatoza sunt afecţiuni mai frecvente la bărbaţi. La femei sunt mai frecvente ciroza biliară primitivă, hepatita cronică autoimună, modificările ficatului de sarcină în sindromul HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count).

Profesia:

➢ personal medical, centre de hemodializă: risc de contaminare cu virusurile hepatitice B, B şi D, C;
➢ industria prelucrării şi difuzării băuturilor alcoolice favorizează apariţia steatozei şi steatofibrozei ;
➢ alimentaţia carenţată în principii alimentare: ciroza copiilor roşii (kwashiorkor) indusă prin alimentaţia carenţată în proteine;
➢ anestezişti (hepatita profesională toxică prin inhalarea de halotan);

- industria chimică: hepatopatii toxice prin alcool alilic, clorură de vinil, tetraclorură de carbon, arsen, plumb, îngrăşăminte organofosforate;
- veterinari, ciobani, măcelari: chist hidatic hepatic;
- riscul neoplaziilor hepatice în cazul consumului de alimente poluate cu aflatoxine.

MOTIVELE INTERNĂRII

Cel mai frecvent, pacienţii se adresează pentru:

- astenie, inapetenţă;
- scădere în greutate;
- prurit;
- icter;
- hepatalgie de efort şi postprandială;
- subfebrilitate sau febră;
- epistaxis, gingivoragii, hematoame, melenă;
- ascită şi edeme la membrele inferioare.

ISTORICUL BOLII consemnează debutul (acut, progresiv, insidios), evoluţia şi principalele simptome hepatice sau de la nivelul altor organe (stomac, intestin, splină).

ANTECEDENTE PERSONALE PATOLOGICE:

- hepatita virală acută cu virus A: nu se cronicizează dar poate persista un sindrom dispeptic bilioduodenal;
- hepatita virală acută cu virus B este urmată de hepatite cronice persistente şi active, ciroză, carcinom hepatic;
- hepatita virală acută de coinfecţie B şi D poate avea aceeaşi evoluţie: hepatită cronică activă, ciroză hepatică, cancer hepatic;
- hepatita virală acută cu virus C: procent mare de cronicizare cu evoluţie spre hepatită, ciroză sau cancer hepatic;
- mononucleoza infecţioasă (virusul Epstein-Barr);
- citomegalovirus, herpes virus, virus Coxsackie B;
- virusul amaryl care provoacă febra galbenă;
- tratamente parenterale: intervenţii chirurgicale, stomatologice, transfuzii, vaccinuri;
- medicaţie hepatotoxică: antibiotice (tetraciclină, novobiocină, rifampicină), tuberculostatice (hidrazidă, etambutol), antiinflamatoare nesteroidiene, citostatice, imunosupresive, anticoncepţionale orale, anestezice (halotan);
- boli ale veziculei biliare şi căilor biliare;
- boli ale pancreasului (pancreatite acute şi cronice);

- boli ale tubului digestiv (ulcer gastric şi duodenal, cancer gastric, rectocolită ulcero-hemoragică, boală Crohn, sindrom de malabsorbţie);
- parazitoze: lambliază, amoebiază, fascioloză, chist hidatic;
- boli metabolice: diabet zaharat, hiperlipoproteinemii, hemocromatoză;
- boli infecţioase acute (dizenterie, leptospiroză, septicemii) şi cronice (lues, tuberculoză);
- insuficienţă cardiacă dreaptă şi globală;
- hemopatii maligne;
- grupe populaţionale cu risc: personal medical, hemodializaţi, homosexuali, drogaţi.

ANTECEDENTE HEREDOCOLATERALE: colemia familială Gilbert, sindromul Dubin-Johnson şi Rotor, hemocromatoză, glicogenoze, boala polichistică, deficitul de alfa$_1$-antitripsină (boli cu caracter familial).

SIMPTOMATOLOGIA FUNCŢIONALĂ

Sindromul astenonevrotic se manifestă prin astenie fizică, psiho-intelectuală şi sexuală, cefalee, insomnie, somnolenţă postprandială, dispnee, palpitaţii, fenomene vasomotorii (congestie facială postprandială).

Sindromul algo-dispeptic este definit de cele două elemente clinice principale:

- hepatalgia de efort, postprandială sau spontană;
- dispepsia: apetit capricios, intoleranţă alimentară (grăsimi, condimente), gust amar, greaţă, vărsături alimentare şi bilioase.

Sindromul de hiperinflaţie gazoasă (dispepsia flatulentă) se manifestă prin balonări postprandiale, flatulenţă, eructaţii.

Tranzitul intestinal poate fi perturbat prin alternanţa constipaţiei cu diareea.

Sindromul hemoragipar:

- la nivelul mucoaselor: epistaxis, gingivoragii, peteşii;
- cutanat: purpură, echimoze;
- hematemeză, melenă, rectoragii, metroragii.

Sindromul icteric scleral şi tegumentar poate fi remarcat de bolnav sau de anturajul acestuia.

Sindromul edemato-ascitic: frecvent sunt prezente edeme ale membrelor inferioare şi mărirea de volum a abdomenului prin ascită.

Sindromul endocrin implică modificări ale libidoului şi scăderea potenţei la bărbaţi, hipomenoree, amenoree, sterilitate la femei, diminuarea pilozităţii, ginecomastie, steluţe vasculare, eritroză.

EXAMENUL OBIECTIV

Examenul general

Prezența febrei sau subfebrilității orientează către:

- infecții și inflamații ale parenchimului și căilor biliare (abces hepatic, colecistite, angiocolite acute și cronice);
- necroza hepatică (hepatita virală acută, hepatita alcoolică acută, ciroza biliară primitivă);
- neoplasm hepatic.

Foetor hepaticus: miros de ficat crud și ridiche al aerului expirat de bolnav, datorită compușilor de sulf produși de bacteriile intestinale, fără a fi neutralizați la nivelul ficatului.

Atitudinea pacientului poate fi normală sau forțată, antalgică, în colica hepatică (cancer cu invazia capsulei, abces hepatic).

Facies:

- icter sclerotegumentar;
- pigmentare brun-cenușie (hemocromatoză);
- pigmentat, maroniu ca ardezia în maladia Addison;
- angiectazii în "desen de bancnotă" și steluțe vasculare;
- buze și mucoase carminate;
- xantelasme la nivelul pleoapei superioare (ciroza biliară primitivă, colestaza cronică);
- inel sau arcuri multiple Kayser-Fleischer la periferia corneei (boala Wilson);
- rinofima (hepatopatia etanolică).

Starea de nutriție: pacientul poate fi normoponderal sau obez în cazul steatozelor, dar evoluează spre denutriție sau cașexie în ciroza atrofică, cu atrofii musculare, mai ales la nivelul membrelor superioare și inferioare.

Starea psihică: tulburări de memorie, dezorientare temporo-spațială, apraxie ideatorie și constructivă în encefalopatia hepatică.

Modificări la nivelul tegumentelor, mucoaselor și fanerelor:

- spider naevi (steluțe vasculare) – alcătuite dintr-un punct central de culoare roșu intens de la care pleacă arteriole spre periferie, dispar la compresie, sunt prezente în teritoriul venei cave superioare (față, gât, membre superioare, torace, dar nu pe abdomen și membrele inferioare; se produc ca urmare a perturbării metabolismului androgenilor și estrogenilor și excesului de feritină;
- palme hepatice, unghii albe, hipocratism digital;
- genunchi marmorați, icter sclerotegumentar;
- mucoase carminate;

- rărirea pilozității faciale și presternale, ginecomastie, atrofie testiculară, pilozitate pubiană redusă sau absentă, cu aspect triunghiular și limită superioară orizontală la bărbați;
- atrofia sânilor și rărirea pilozității la femei;
- modificările ombilicului cu herniere, deplisare cu eversie în deget de mănușă și schimbarea poziției de la jumătatea distanței xifopubiene spre pubis;
- circulație venoasă colaterală;
- leziuni de grataj în sindroamele de colestază;
- echimoze, purpură.

Sistemul osteoarticular: osteoartropatie în hemocromatoză, osteoporoză și osteomalacie în ciroza biliară primitivă.

Sistemul ganglionar limfatic: adenopatii în hepatita virală acută și hepatita cronică.

Aparatul respirator: transsudat pleural uni sau bilateral în hepatita cronică activă și ciroză.

Aparat cardiovascular: regim circulator hiperkinetic în ciroza hepatică.

Aparat digestiv: varice sublinguale, ascită, meteorism abdominal, hematemeză sau melenă în cazul efracției varicelor esofagiene.

Aparat reno-urinar: oligurie, opsiurie, insuficiență renală funcțională.

Sistem nervos:

- flapping tremor (mișcări involuntare, în articulația radio-carpiană, asemănătoare bătăilor aripilor de fluture, ce apar la extensia anterioară a membrelor superioare) în encefalopatia hepato-portală;
- sindrom cerebelos (dizartrie, dismetrie) în boala Wilson.

Sistem endocrin: tulburări asociate bolilor hepatice (hiper sau hipotiroidie, hipopituitarism, Addison sau Cushing, hipertensiune, diabet zaharat).

Examenul local al abdomenului

La inspecția abdomenului se observă circulația colaterală venoasă, hernia ombilicală, mărirea de volum datorită ascitei.

Tipurile de circulație colaterală venoasă:

- periombilicală (în cap de meduză sau gorgonă) – apare prin repermeabilizarea venei ombilicale (ciroza Cruveilhier-Baumgarten);
- circulație de tip portocav superior și inferior;
- circulație de tip cavo-cav (în ascita voluminoasă care realizează compresia venei cave inferioare).

Creșterea volumului abdominal se realizează în etape:

- creșterea volumului gazos precede instalarea ascitei;
- ascita moderată deformează abdomenul, cu bombare inferioară, subombilicală;

- abdomen de „batracian": evazarea abdomenului pe flancuri în decubit dorsal, la un volum al ascitei de 3-5 litri;
- lichid în cantitate mare (10-15 litri), sub tensiune (abdomen în obuz).

Palparea

Palparea ficatului se poate realiza prin procedee monomanuale şi bimanuale; bolnavul trebuie să fie aşezat în decubit dorsal, cu coapsele depărtate şi gambele în semiflexie şi invitat să inspire normal pe toată durata examinării.

Procedee monomanuale:

- simplu: mâna dreaptă a examinatorului se aplică cu palma în fosa iliacă dreaptă şi cu degetele îndreptate către marginea inferioară a ficatului, se palpează progresiv ascendent până la sesizarea marginii inferioare a ficatului, mobilă cu respiraţia şi nedureroasă;
- prin acroşare: bolnavul în decubit dorsal sau lateral stâng, se acroşează cu mâna dreaptă marginea inferioară a ficatului;
- procedeul policelui (Glénard): policele de la mâna stângă este sub rebordul costal, celelalte degete sunt la nivelul lombei drepte şi se împinge anterior cu ele masa musculară lombară, deci şi ficatul, apropiindu-l de police, care palpează;
- prin lovire: când există lichid de ascită, prin imprimarea unor impulsuri uşoare la nivelul ficatului se obţine semnul „bulgărului de gheaţă (al iceberg-ului)".

Procedee bimanuale:

- simplu: se progresează cu degetele ambelor mâini, din fosa iliacă dreaptă, prin palpare blândă, până la detectarea marginii inferioare a ficatului;
- procedeul prin balotare (Chauffard): mâna stângă a examinatorului este plasată la nivelul lombei drepte şi imprimă ficatului o mişcare postero-anterioară, în timp ce mâna dreaptă palpează marginea inferioară a acestuia;
- procedeul Gilbert: examinatorul îşi plasează mâinile cu degetele afrontate în fosa iliacă dreaptă, după care se progresează prin mişcări succesive de îndepărtare a anselor intestinale cu mâna dreaptă şi de reperare cu mâna stângă a marginii inferioare a ficatului;
- procedeul Mathieu utilizează metoda acroşării, folosind ambele mâini.

Cele mai utilizate procedee de palpare sunt procedeul monomanual simplu şi prin acroşare.

Procedeul palpării poate fi îngreuiat de unele dificultăţi precum:

- interpoziţia hepato-diafragmatică a colonului (sindromul Chilaiditi);
- muşchii drepţi abdominali cu tonicitate crescută;
- obezitatea abdominală;
- meteorismul şi ascita.

În aceste situaţii este mai util scratch-testul, care combină palparea cu ascultaţia: se plasează stetoscopul în aria matităţii hepatice şi cu vârful indexului se

trasează paralele cu presupusa margine a ficatului, pornind din fosa iliacă dreaptă; sunetul perceput la ascultaţia ficatului creşte brusc în intensitate când indexul mâinii care trasează liniile ajunge deasupra limitei inferioare a ficatului.

Elementele semiologice ce se definesc prin palparea ficatului:

- volumul:
  - crescut în: hepatita virală acută, hepatita cronică, ciroza hepatică hipertofică, steatoza, amiloidoza, hemocromatoza, boala Wilson, sarcoidoza, abces hepatic, maladie polichistică, chist hidatic, hemangioame gigante, staza venoasă (insuficienţa cardiacă dreaptă şi globală, pericardita cronică constrictivă), sindromul Budd-Chiari, staza biliară, tumori hepatice benigne şi maligne (primare sau secundare);
  - scăzut în atrofia acută galbenă şi ciroza hepatică atrofică;
- mobilitatea:
  - normală cu mişcările respiratorii;
  - redusă în perihepatită;
- sensibilitatea este crescută în perihepatită, ficat cardiac, colangită, abces hepatic, cancer hepatic cu interesarea capsulei Glisson;
- consistenţa:
  - moale: steatoză, ficat de stază;
  - dură: ciroză, amiloidoză, lues, cancer hepatic;
- suprafaţa:
  - netedă: ficatul normal, steatoza, amiloidoza, ficatul de stază;
  - neregulată: ciroză, lues, cancer primitiv sau secundar;
- marginea:
  - neregulată şi ascuţită: ciroza hepatică, lues, amiloidoză;
  - rotunjită: steatoză, ficat de stază venoasă sau biliară.

Percuţia ficatului permite stabilirea limitei superioare şi inferioare a matităţii hepatice. Limita superioară este reprezentată de o linie care uneşte spaţiul V intercostal drept pe linia parasternală şi medioclaviculară, spaţiul VII pe linia axilară medie, spaţiul X pe linia scapulară şi spaţiul XI paravertebral. Marginea inferioară se palpează în triunghiul lui Labbé, între coasta a VII-a stângă şi coasta a IX-a dreaptă. Lobul drept hepatic măsoară 11 cm pe linia medioclaviculară, iar lobul stâng 6 cm între cele două repere reprezentate de xifoid şi marginea inferioară a lobului stâng hepatic, în epigastru.

Modificările matităţii hepatice:

- ascensionată: meteorism, ascită, tumori abdominale;
- coborâtă: emfizem;
- mărită: hepatomegalie (inflamaţii, infecţii, parazitoze, tumori, stază venoasă sau biliară, tezaurismoze;

- micşorată: ciroză hepatică atrofică, atrofie galbenă, emfizem, meteorism, sindrom Chilaiditi.

Principalele afecţiuni care evoluează cu hepatomegalie:

- staza:
  - venoasă: suprafaţă netedă, consistenţă elastică, margine rotundă, dureroasă prin distensia capsulei lui Glisson, reductibilă la palpare; se asociază cu reflux hepatojugular şi creşterea presiunii venoase centrale; scade rapid sub tratament digitalo-diuretic (hepatomegalie în armonică);
  - biliară: aceleaşi caracteristici, la care se adaugă uneori semnul Courvoisier-Terrier;
- ciroza hepatică hipertrofică: hepatomegalie indoloră, de consistenţă fermă, suprafaţă neregulată prin micro sau macronoduli, margine tranşantă;
- hepatite acute (virale, toxice alcoolice şi medicamentoase): hepatomegalie moderată, ficat dureros la palpare, suprafaţă şi limită inferioară netedă;
- steatoza hepatică: suprafaţă netedă, margini rotunjite, nedureroasă, de consistenţă moale;
- tezaurismoze (amiloidoză, hemocromatoză, sarcoidoză, deficit de α_1-antitripsină): consistenţă fermă, nedureroasă;
- tumorală (cancer hepatic, metastaze, infiltraţie leucemică sau în limfoame): consistenţă dură, uneori lemnoasă, dureroasă, suprafaţă şi margine inferioară neregulată; tumorile mari de lob drept pot prezenta contact lombar,
- parazitară (chist hidatic): suprafaţă neregulată;
- hepatomegalie cu dezvoltare intratoracică: limita superioară a ficatului în spaţiul III sau IV intercostal pe linia medio-claviculară, dezvoltare predominant centrală, consecutivă dezvoltării tumorilor hepatice.

Ascultaţia ficatului:

- suflu sistolic prin vase de neo-formaţie în hepatom;
- suflu sistolic venos (prin repermeabilizarea venei ombilicale în ciroza Cruveilhier-Baumgarten);
- suflu sistolo-diastolic: fistule arterio-venoase;
- frecături peritoneale în perihepatite, ciroză hepatică, cancer hepatic;
- freamăt hepatic în chistul hidatic;
- sufluri în necrozele hepatice acute (semnul MONASH în necroza acută de sarcină).

EXPLORAREA FUNCȚIONALĂ HEPATICĂ

Explorarea funcțională hepatică este alcătuită din peste 200 de teste de specificitate redusă, dar care capătă o valoare superioară dacă sunt interpretate în context clinic, imagistic și histopatologic.

SINDROMUL HEPATOPRIV

Sindromul hepatopriv testează funcția de biosinteză a ficatului, prin dozarea următorilor markeri: albumina, pseudocolinesteraza serică, ceruloplasmina, factorii coagulării, lipoproteine, colesterol, acizi biliari.

Albumina

În mod normal, albumina se sintetizează la nivelul ficatului, în cantitate de 10-12 g/zi. În ciroza hepatică sinteza scade până la 4 g/zi. Timpul de semiviață variază între 20-26 zile, ceea ce explică valorile normale ale albuminei, care se înregistrează uneori în hepatitele virale acute severe. Valori normale: 3,5-5,5g% (50-65%). Scăderea albuminelor sub 3 g% anunță iminența apariției ascitei, valorile sub 2,5 g% sunt critice, iar sub 2 g% indică alterarea severă și ireversibilă a funcțiilor hepatice. În afara cauzelor hepatice, albumina scade în denutriție, cancere digestive, sindroame de malabsorbție, enteropatie exsudativă, epanșamente seroase, hemoragii.

Electroforeza proteinelor serice are următoarele valori normale:

- albumina: 3,5-5,5 g/dl (50-65%);
- α_1-globuline: 0,2-0,4 g/dl (4,2-7,2%);
- α_2-globuline: 0,5-0,9 g/dl (6,8-12%);
- β-globuline: 0,6-1,1 g/dl (9,3-15%);
- γ-globuline: 0,7-1,7 g/dl (13-23%).

Raportul albumine/globuline, în mod normal mai mare ca 1 (1,2-1,8), scade în ciroze și hepatitele cronice.

Pseudocolinesteraza serică:

- are 11 izoenzime;
- fracția sintetizată la nivel hepatic, paralel cu albumina, are valori normale cuprinse între 3000-8000 μUI/ml;
- scăderea nivelului plasmatic, paralel cu al albuminei sau protrombinei, indică insuficiența hepatică;
- valori normale în icterele obstructive.

Factorii coagularii: I (fibrinogen), II (protrombina), III (tromboplastina tisulară), IV (calciul), V (proaccelerina-factorul labil), VII (proconvertina), VIII (globulina antihemofilică), IX (factorul Christmas), X (factorul Stuart-Prower), XI (activatorul tisular al plasminogenului), XII (factorul Hageman), XIII (factorul stabilizator al fibrinei).

La nivelul ficatului se sintetizează majoritatea factorilor coagulării (I, II, V, VII, IX, X, XI, XII, XIII) şi o parte din activatorii şi inhibitorii fibrinolizei.

În disfuncţiile hepatocelulare este afectată în primul rând sinteza factorilor II, V şi VII.

Măsurarea timpului şi a indicelui Quick explorează global complexul protrombinic alcătuit din factorii II, V, VII şi X. Timpul Quick reprezintă timpul de coagulare a plasmei oxalate şi deplachetate în prezenţa tromboplastinei tisulare şi a Ca^{2+} şi are valori normale cuprinse între 11,5 şi 14 secunde. Indicele Quick (IQ) se calculează în procente faţă de martor şi are valori normale între 85-100%.

Scăderea IQ sub 70% indică disfuncţia hepatică, iar sub 40% se întâlneşte în ciroza hepatică şi alte insuficienţe hepatice grave.

Este utilă şi măsurarea timpului parţial de tromboplastină cu valori normale între 1,30 şi 2,30 secunde.

Testul Koller explorează deficienţa în sinteza protrombinei generată de aportul insuficient de vitamina K (sindroame obstructive, sindroame de malabsorbţie şi maldigestie). Vitamina K este necesară sintezei factorilor II, V, VII, IX şi X. Se determină IQ şi apoi se administrează zilnic, 3 zile la rând, 10 mg vitamina K, intramuscular sau intravenos. După 3 zile, dacă există deficienţa absorbţiei vitaminei K, IQ creşte cu cel puţin 15% faţă de valoarea iniţială.

Fibrinogenul, factorul I al coagulării, este o betaglobulină sintetizată în sistemul reticuloendotelial şi în ficat, cu valori serice normale între 200-400 mg%.

Fibrinogenul creşte în hepatite acute, metastaze, tromboza venei splenice, leucemie, colagenoze, cistinoză şi are valori scăzute în afibrinogenemia congenitală, policitemie, carcinom de prostată.

Lipide totale, trigliceride, colesterol total şi esterificat

O treime din colesterol provine din aportul exogen şi două treimi din sinteza endogenă. Precursorii acetil-coenzima A şi beta-hidroxi-metil-glutaril-coenzima A sunt sintetizaţi în citoplasma şi microzomii hepatocitului. Colesterolul normal variază între 180-220 mg%, iar colesterolul esterificat reprezintă 70-80% din colesterolul total.

Acizii biliari sunt componenţi esenţiali ai bilei, rezultaţi din catabolismul colesterolului. Valoarea normală în sânge (2,26 ng/ml sau 6 mmol/l) reprezintă 1/1000 din concentraţia în bilă. Se mai poate aprecia raportul acid glicocolic/acid taurocolic sau capacitatea de conjugare cu glicocol în celulele hepatice. Concentraţia acizilor biliari creşte în icterele obstructive, în care raportul acid glicocolic/acid taurocolic rămâne nemodificat.

Ceruloplasmina este o metaloglucoproteină ce conţine cupru şi intervine în oxidarea fierului şi metabolismul transferinei. Are valori normale cuprinse între 16,9 şi 34,2 mg%. Valori scăzute se întâlnesc în boala Wilson, insuficienţa hepatică acută şi cronică, gastrita cronică exsudativă, sindroamele de malabsorbţie şi

valori crescute în procese maligne, boala Hodgkin, sarcină, terapie estrogenică, obstrucție biliară.

Feritina crește în hemocromatoză la valori de peste 1000 ng/ml, în asociere cu creșterea capacității de legare a fierului de către siderofilină la peste 60%.

Alfa$_1$-antitripsina este o alfa$_1$-globulină, componentă a sistemului proteazo-inhibitorilor (Pi), codificată de o genă de pe cromozomul 14, realizându-se următoarele variante, în funcție de nivelul alfa$_1$-antitripsinei: PiM (mediu), PiS (lent), PiZZ (foarte lent). Tipul PiZZ se asociază cu valorile cele mai scăzute ale alfa$_1$-antitripsinei serice (sub 50 mg/dl), care conduc la evoluția spre boală hepatică și emfizem pulmonar sever.

Explorarea metabolismului glucidic se face prin glicemia à jeun și testele de toleranță la glucoză, oral și intravenos.

Testul galactozuriei provocate al lui Bauer

La începerea testului, bolnavul à jeun (post de 12 ore) trebuie să golească complet vezica urinară, apoi i se administrează 40 g galactoză dizolvată în 200 ml apă, pe care o ingeră în 5 minute. În continuare se fac prelevări de urină la 2, 4, 10 și 24 ore și prelevări de sânge la 30, 60, 90 și 120 minute. În mod normal, galactozemia <80mg%, iar galactozuria este mai mică de 1 g/4h și de 6 g/24h. În hepatitele cronice severe și cirozele hepatice eliminările urinare cresc peste aceste valori.

Testul cu acid hipuric apreciază funcția antitoxică a ficatului prin încărcarea cu benzoat de sodiu (6 g per os sau 1,77 g intravenos). Se urmărește eliminarea urinară a acidului hipuric (benzoatul de sodiu este metabolizat la acid hipuric), care trebuie să fie mai mare de 1 g la o oră și mai mare de 3,5 g la 4 ore. Scăderea eliminării este semn de insuficiență hepatică.

Proba diurezei provocate Bauer (asemănătoare cu proba de diluție și concentrare a urinii a lui Volhard și Fahr). Dimineața, bolnavul à jeun, ingeră în 10 minute 1000 ml lichid; se recoltează urina din 30 în 30 minute, timp de 3 ore. Normal, în primele 90 de minute se elimină peste 50% (≥ 500 ml). Scăderea eliminărilor caracterizează opsiuria din ciroza hepatică dar se poate întâlni și în insuficiența cardiacă sau renală.

Testele care verifică capacitatea de epurare a sistemului reticulohistiocitar hepatic utilizează substanțele colorate sau radioizotopice.

Testul la BSP (brom-sulfon-ftaleină)

Se realizează pe bolnavul à jeun, fără medicamente luate în ultimele 24 de ore și cu valori ale bilirubinei sub 20 mg%o (bilirubina crescută modifică culoarea serului). Bolnavului i se recoltează o probă de sânge la momentul 0 și apoi se injectează BSP 5 mg/kgc (1 ml substanță 5%/10 kgc). Se determină retenția în plasmă la 45 minute care trebuie să fie < 5%, clearance-ul fracționat (normal 13-18 %) și timpul de înjumătățire (5-7 minute).

Testul la verde de indocianină: se injectează intravenos 0,5 mg/kgc; are toxicitate minimă (de preferat în prezența leziunilor hepatice avansate) și se obțin rezultate identice cu ale BSP.

Clearance-ul cu roz bengal I^{131}(se administrează intravenos 0,5 mC/kgc roz bengal; timpul de înjumătățire pentru excreție este de 93±13 minute).

Clearance-ul cu Au ^{198} (mezenchimal sau kupfferian)

Se injectează intravenos 50 μC Au^{198} și se evaluează scintigrama hepato-splenică și captarea extrahepatică. Clearance-ul, cu valori normale între 12-18%, scade în hepatite cronice și ciroze, nu se modifică în steatoze, hepatită acută, ictere mecanice.

Amoniemia are valori normale între 10-80 μg/dl (5-50μmol/l). Hiperamoniemia se întâlnește în insuficiența hepatică, sindromul Reye, erori înnăscute de metabolism, nou-născuți.

Sistemul kalicreină-bradikinină

Hepatocitul sintetizează kalikreinogen în proporție de 97±24 μmol/ml/oră. În insuficiența hepatică sinteza scade precoce, înaintea alterării indicelui Quick.

SINDROMUL DE HEPATOCITOLIZĂ

Sindromul de hepatocitoliză este determinat de afectarea permeabilității de membrană a hepatocitului și are drept consecință trecerea în plasmă a constituienților enzimatici (aspartataminotransferaza – ASAT, alaninaminotransferaza – ALAT, lacticdehidrogenaza – LDH, sorbitdehidrogenaza – SDH, ornitilcarbamiltransferaza – OCT), mineralelor (fier, cupru) și vitaminelor (vitamina B_{12}).

Aspartataminotransferaza (ASAT sau TGO sau GOT) este enzima conținută în mitocondriile și citosolul din cord, ficat, rinichi, mușchi scheletici. Valorile normale sunt cuprinse între 8 – 20 U/L. Enzima crește în sânge în hepatita acută, infarctul miocardic acut, traumatisme musculare, pancreatite, intoxicații cu eritromicină, opiacee și scade în boala beri-beri și în unele boli hepatice.

Alaninaminotransferaza (ALAT sau TGP sau GPT), enzimă citosolică conținută în ficat, miocard, mușchi (întotdeauna în proporție mai mare în ficat decât în mușchi), are valori normale cuprinse între 8 – 20 U/L. Valori crescute se înregistrează în boli hepatice, metastaze hepatice, obstrucție biliară, pancreatită, ficat de stază. În hepatita virală acută ALAT crește de 10-20 de ori față de valoarea normală, putând atinge nivele de peste 1000 U/L. În hepatitele cronice există creșteri de 2-3 ori față de valoarea normală în formele persistente și de peste 10 ori față de valoarea normală în hepatitele cronice active.

Raportul ASAT (GOT)/ALAT (GPT), numit și raportul lui De Ritis, cu valori normale peste 1 (1,33), devine subunitar în fazele evolutive ale hepatitelor. Creșterile ALAT sunt mai importante decât ale ASAT în hepatita cronică virală

activă, în timp ce ASAT are creşteri mai importante în hepatita de etiologie alcoolică. În alte hepatite toxice, precum cea produsă de ingestia de paracetamol, valorile transaminazelor depăşesc de 100-500 ori normalul. În hepatitele acute de etiologie virală există creşteri paralele ale ASAT şi ALAT la valori de peste 15 ori faţă de normal (infecţia cu tulpini virale herpetice $HVHS_1$ şi $HVHS_2$).

Aldolaza este una dintre enzimele care participă la procesul de glicogenoliză. Una dintre cele două izoenzime, fructozo- 1-fosfataldolaza, are specificitate hepatică şi creşte în hepatita acută, hepatita cronică şi ciroza hepatică activă. Valorile normale se încadrează între 0 - 2,5 U/L şi creşte până la 10 U/L.

Ornitincarbamil transferaza (OCT) are valori normale de 0,6 moli/ml, creşte de peste 100 de ori în hepatitele acute şi are creşteri moderate în hepatitele cronice şi ciroze.

Lactic debidrogenaza (LDH) are valori normale sub 200 U/L. Prin electroforeză sau cromatografie se pot determina izoenzimele, în bolile hepatice predominând creşterea LDH_5 faţă de LDH_4.

Glutamat dehidrogenaza (GLDH) are valori serice sub 4 U/L la bărbaţi şi 3 U/L la femei. Creşte în necroze hepatice, coma hepatică, obstrucţii inflamatorii şi neoplazice ale căilor biliare, etilism cronic. Creşterea concomitentă a glutamat dehidrogenazei cu bilirubina şi transaminazele confirmă diagnosticul de icter parenchimatos, în timp ce creşterea glutamat dehidrogenazei şi bilirubinei în prezenţa unor valori normale ale transaminazelor caracterizează icterul obstructiv.

Xantinoxidaza şi guanaza, enzime ale metabolismului purinic, cresc la debutul hepatitei virale, cu activitate maximă serică în prima săptămână de boală, dar nu au specificitate hepatică.

Sideremia creşte consecutiv hepatocitolizei atât în hepatita acută cât şi în perioadele de activitate ale hepatopatiilor cronice. Valorile normale se încadrează între 65-175 μg/dl (11,64-31,33 μmol/L) la bărbaţi şi 50-170 μg/dl (8,95-30,43 μmol/L) la femei. Conversia dintr-o unitate de măsură în alta se realizează după formula: μg/dl X 0,1791=μmol/L.

Cupremia are valori normale de 100 μg/dl (16μmol/L) iar eliminarea urinară a cuprului este de 30 μg/24 ore. Valoarea cuprului seric creşte considerabil în icterele obstructive şi moderat în hepatita acută şi ciroza hepatică. Cupremia şi ceruloplasmina scad în boala Wilson.

Vitaminemia B_{12} are valori normale de 100-700 pg/ml (74-516 pmol/L) şi creşte ca expresie a hepatocitolizei.

SINDROMUL BILIOEXCRETOR

Bilirubina totală: 0,3-1 mg/dl (3,4-17,1 μmol/L). Este crescută în hepatite acute, hepatite cronice, ciroze hepatice, obstrucţie, hemoliză, foame. Creşterile

bilirubinei totale de până la 3 mg/dl determină icter scleral, iar peste 3 mg/dl icter franc sclerotegumantar.

Bilirubina directă este mai mică de 0,2mg/dl (3,4μmol/L). Conversia se realizează după formula mg/dl X 17,10 = μmol/L. Creşte în colestază (litiaza biliară, coledociană, tumori, stricturi, colestază medicamentoasă, sindrom Dubin-Johnson şi Rotor). Bilirubina directă determină culoarea maron închis a urinei.

Bilirubina indirectă, cu valori normale sub 0,8 mg/dl (13 μmol/L), creşte în icterele hemolitice, sindromul Gilbert, icterul fiziologic al nou-născutului, sindromul Crigler-Najjar.

Urobilinogenul: în mod normal prezent în cantităţi mici în urină. Creşte în bolile hepatice sau după efort fizic. Dispariţia din urină indică obstrucţia completă a căilor biliare.

Prezenţa sărurilor biliare în urină (colaluria) apare în icterul colostatic, icterul hepatocelular, colestaza intra şi extrahepatică benignă şi malignă.

- **Acizii biliari**: valori normale mai mici de 10 mg/L, din care acidul colic 0-3,4 mg/L, şi acidul chenodeoxicolic 0-1,9 mg/L. Cresc în hepatita acută, hepatita cronică colestatică şi ciroza hepatică.

Fosfataza alcalină (FA) este constituită drintr-o fracţie termostabilă de proveniență hepatică (<20%) şi o fracţie termolabilă de proveniență osoasă.

Valori normale:

- 20-50 UI/L;
- 1-4 U Bodanski;
- 5-11 U King-Armstrong.

Fosfataza alcalină creşte în colestaza intra sau extrahepatică, cancerul hepatic primitiv, metastaze hepatice, steatoza hepatică, carcinomul veziculei biliare. De obicei, creşte în sânge înaintea creşterii bilirubinei. În obstrucţia neoplazică cu baraj complet (cancerul de cap de pancreas) realizează creşterile cele mai importante.

Gama-glutamil transpeptidaza (γ-GT) are valori normale de 9-50U/L la bărbaţi şi 8-40U/L la femei şi valori crescute în hepatita acută, steatohepatita alcoolică, ciroza hepatică, icterul obstructiv.

5-nucleotidaza (5-NT): valori normale 2-15 U/l; creşte în colestaza intra şi extrahepatică, metastaze, ciroza biliară primitivă şi secundară, colangita sclerozantă primitivă.

Leucinaminopeptidaza (LAP) are valori normale între 50-220 UI; are specificitate pentru afecţiunile hepatice caracterizate prin colestază, nefiind influenţată de bolile osoase.

De asemenea, **colesterolul esterificat, lipoproteina X, haptoglobina** (valori normale 40-180 mg/dl) cresc în sindroamele de colestază.

Efectuarea testului BSP concomitent cu tubajul duodenal urmăreşte detectarea eliminării duodenale a colorantului şi a gradului de permeabilitate a căilor biliare.

Bolnavul, à jeun, înghite sonda Einhorn până la diviziunea 50, apoi se poziţionează în decubit lateral drept, cu o pernă făcută sul sub hipocondrul drept şi înghite în continuare sonda cu o viteză de 1 cm/minut până la 70-75 cm (sonda înaintează pe mica curbură gastrică, prin pilor, până în duoden). Se urmăreşte scurgerea bilei A (coledociană) şi a bilei B (veziculară); când bila este prezentă nu există obstrucţie a căilor biliare extrahepatice sau este incompletă. Cercetarea leucocitelor în bilă indică originea inflamaţiei căilor biliare:

- bila C – angiocolită;
- bila B – colecistită;
- bila B şi C – angiocolecistită;
- bila A – duodenală.

Prezenţa celulelor atipice este evocatoare pentru neoplazie: ampulom Vaterian, colangiocarcinom.

SINDROMUL INFLAMATOR MEZENCHIMAL

Testele de labilitate serică explorează echilibrul coloidal al diverselor fracţiuni plasmatice, prin adaosul în ser a unor agenţi precipitanţi: substanţe organice, săruri de metale grele. Acestea sunt teste orientative, specificitatea lor hepatică fiind redusă.

Reacţia timol are valori normale între 0-4 U Mac Lagan şi valorile crescute se înregistrează în hepatita virală, hepatita cronică persistentă, hepatita cronică activă, ciroza hepatică, în paralel cu creşterea beta şi gamma-globulinelor.

Testul Takata-Ara (valori normale 80-100 mg%) scade sub 70 mg% în hepatita cronică şi ciroza hepatică.

Testul Gross este definit prin următoarele limite:

- floculare reversibilă – limita inferioară 1,5 cm^3;
- floculare ireversibilă – limita superioară 2,2 cm^3.

Valorile sunt scăzute în hepatita cronică şi ciroza hepatică.

Există şi alte teste de labilitate serică, de utilizare din ce în ce mai rară, ca: **testul cu sulfat de cadmiu, banda de coagulare Weltmann şi testul cu sulfat de zinc.**

Electroforeza şi imunodifuziunea

Modificări ale valorilor globulinelor:

- ↑ beta şi gama-globulinelor în hepatitele virale acute, hepatite cronice şi ciroze hepatice;
- ↑ gama-globulinelor în hepatita cronică şi ciroza hepatică;

- ↑ alfa$_2$ şi gama-globulinelor în carcinomul hepatic şi angiocolite;
- ↑ fracţiunilor alfa$_1$ şi alfa$_2$ în procesele inflamatorii.

Imunodifuziunea:

- imunoglobulina A (valori normale 76-390 mg/dl) este crescută în hepatita acută alcoolică, steatohepatita alcoolică, hepatita virală acută, hepatita cronică activă alcoolică;
- imunoglobulina M (valori normale 40-345 mg/dl) ↑ în hepatita cronică colestatică şi ciroza biliară primitivă;
- imunoglobulina G (valori normale 650-1500 mg/dl) ↑ în hepatita cronică, ciroza hepatică, cancerul hepatic;
- imunoglobulina E (valori normale 0-380 UI/ml) ↑ în hepatopatiile alergice, poliarterita nodoasă;
- imunoglobulina D (valori normale 0-8 mg/dl), creşterile nu sunt corelate afecţiunilor hepatice.

Fibrinogenul, cu valori normale cuprinse între 200-300 mg/dl, ↑ în hepatita virală acută, angiocolite, abces hepatic.

EXPLORAREA ETIOLOGICĂ ŞI IMUNOLOGICĂ

Cercetarea markerilor hepatitei virale:

- virusul hepatitei A (HVA), virus ARN: infecţia acută sau recentă este diagnosticată în prezenţa Ig M anti HVA, iar infecţia anterioară de Ig G anti HVA;
- virusul hepatitei B (VHB), virus ADN, cu următorii markeri:
  - antigenul HBs (Ag HBs) şi anticorpii anti HBs (Ac anti HBs) indică starea de purtător cronic;
  - antigenul HBc (Ag HBc) şi anticorpii anti HBc (Ac anti HBc): prezenţa anticorpilor Ig M anti HBc indică infecţia acută, iar infecţia cronică în prezenţa Ag HBs şi a Ig G anti HBc;
  - antigenul Hbe (Ag Hbe) indică infecţia recentă, cu contagiozitate importantă şi anticorpii anti HBe (Ac anti Hbe) sunt indicatori ai vindecării;
- virusul hepatitei C (VHC), virus ARN, cu antigenul VHC (Ag VHC) şi anticorpi anti VHC (Ac anti VHC):
  - infecţia acută este caracterizată de prezenţa Ac anti VHC;
  - infecţia cronică: Ac anti HCV, ARN VHC negativ în ser dar pozitiv în hepatocite;
- virusul hepatitei D (VHD), virus ARN:
  - se cercetează următorii markeri: Ag HBs, Ac anti HBs de tip Ig G sau Ig M, Ag HDV, Ac anti HDV, ARN HDV;

B. autoimune

- coinfecția HBV – HDV este diagnosticată de concomitența Ig M anti HBs și Ig M anti HDV;
- suprainfecția HDV – HBV este susținută de prezența Ig M anti HDV și Ig G anti HBc;

➢ virusul hepatitei E (VHE), virus ARN: se pot pune în evidență anticorpii anti VHE;
➢ virusul hepatitei F (VHF), virus ADN;
➢ virusul hepatitei G (VHG), virus ARN.

Principalele categorii de autoanticorpi detectate în bolile hepatice:

➢ ANA (antinuclear antibody): anticorpi antinucleari;
➢ ASMA (anti smooth muscle antibody): anticorpi anti mușchi neted;
➢ LKM (liver kidney microsomal): anticorpi anti microzomi hepatici și renali;
➢ ALCA (anti liver cytosol antigen): anticorpi anti antigen citozolic hepatic;
➢ AGPC (anti gastric parietal cell): anticorpi anti celule parietale gastrice;
➢ AMA (antimitocondrial antibody): anticorpi antimitocondriali;
➢ AENA (anti extractable nuclear antigen): anticorpi anti antigen nuclear extractibil;
➢ ATGA (anti tyroglobulin antibody): anticorpi antitireoglobulină;
➢ ATMA (anti-tyroid microsomal antibody): anticorpi antimicrosomi tiroidieni;
➢ ANCA (anti neutrophil cytoplasma): anticorpi anti antigen citoplasmatic al neutrofilelor;
➢ Anticorpi antieritrocitari cu test Coombs pozitiv în anemii autoimune asociate hepatopatiilor cronice;
➢ Anticorpi antifosfolipidici (APL);
➢ Complexe imune circulante (CIC);
➢ Factori reumatoizi.

Markeri biologici serici utili în diagnosticul afecțiunilor hepatice:

➢ alfa$_1$-fetoproteina (valori normale sub 20 ng/ml):
  - creșteri până la 550 ng/ml se înregistrează în trimestrul trei de sarcină;
  - creșteri pînă la 500 ng/ml în procesele de regenerare hepatică;
  - valori peste 700 ng/ml în adenocarcinomul hepatic;
➢ alfa$_1$-antitripsina (150-250 mg%) scade în deficitul de alfa$_1$antitripsină;
➢ ceruloplasmina (20-35 mg/dl) scade în maladia Wilson;
➢ feritina (18-300 ng/L) crește împreună cu fierul seric și saturația siderofilinei în hemocromatoză;
➢ antigenul carcinoembrionar (CEA) are valori normale de 0-2 ng/ml și crește în carcinomul metastatic.

EXPLORAREA IMAGISTICĂ ŞI MORFOFUNCŢIONALĂ HEPATICĂ

Examenul ecografic furnizează informaţii despre dimensiunile ficatului, calibrul venelor suprahepatice, venei porte şi splenice, aspectul căilor biliare intra şi extrahepatice, modificări majore ale structurii histologice hepatice (steatoza hepatică, hepatita cronică, ciroza hepatică), formaţiunile înlocuitoare de spaţiu: tuberculoame, abcese, chisturi (chist hidatic), tumori (adenocarcinoame primitive sau secundare). Metoda permite şi ghidajul metodelor invazive (puncţie biopsie hepatică, laparoscopie).

Aspectul normal al ficatului la examenul ecografic:

- diametrul pe linia medio-claviculară 12 ± 3 cm;
- unghiul hepatic inferior sub 45°;
- contur dorsal şi ventral liniar;
- structura omogenă;
- reflex fin;
- vene bine vizibile în periferie;
- vena portă mai mică de 12 mm şi vena splenică sub 9 mm.

Examenul radiologic

Examenul radiologic simplu:

- poate aprecia gradul hepatomegaliei, mai ales în forma cu dezvoltare intratoracică;
- imagini hidroaerice (abcese evacuate în căile biliare);
- calcificări (chist hidatic calcificat, tuberculom, goma sifilitică);
- vezicula "de porţelan" (calcară);
- calculii radioopaci aparţinând litiazei colecistice, coledociene sau litiazei intrahepatice;
- contur aeric al căilor biliare: aerobilie (hipotonia sfincterului Oddi, fistule bilio-digestive spontane sau chirurgicale).

Examenul radiologic baritat:

- amprentarea micii curburi gastrice de lobul stâng hepatic hipertrofiat;
- amprentarea marii curburi gastrice de splenomegalie;
- prezenţa varicelor esofagiene şi gastrice cu sediul cardiotuberozitar.

Explorarea vasculară cu substanţă de contrast

Explorarea arterială: angiografia trunchiului celiac în întregime sau arteriografia selectivă a ramurii hepatice, care în 80 % din cazuri ia naştere din trunchiul celiac şi în 20 % din cazuri din artera mezenterică superioară este utilă pentru diagnosticul cirozei hepatice, angioamelor, tumorilor maligne sau benigne.

Explorare venoasă, cu mai multe posibilităţi:

- splenoportală: prin puncția splinei sau, intraoperator, a venei splenice, este urmată de vizualizarea ei și a venei porte, precum și a ramurilor ei intrahepatice care, în mod normal, sunt foarte bogate; pot fi prezente anomalii congenitale sau dobândite (cavernom portal, tromboza venei porte, compresiuni ale trunchiului port), amputarea arborelui portal intrahepatic în ciroza hepatică, devierea vaselor în cazul unor formațiuni înlocuitoare de spațiu;
- splenoportografie de retur după arteriografie;
- splenoportografie retrogradă: se injectează retrograd substanța de contrast prin cateterismul venelor suprahepatice (sau la vărsarea venelor suprahepatice în vena cavă inferioară); se opacefiază venele suprahepatice, vena portă și ramurile ei, circulația colaterală și anomaliile vasculare congenitale sau dobândite.

Introducerea substanței de contrast poate vizualiza repermeabilizarea venei ombilicale în ciroza Cruveilhier – Baumgarten.

Tomodensitometria (tomografia computerizată) se bazează pe absorbția diferită a razelor X la trecerea lor prin diverse țesuturi și prezintă sisteme electronice de ghidaj și optimizare a imaginilor în secțiuni transversale și longitudinale programate. Explorarea dă detalii de structură ale mezenchimului, parenchimului și vaselor și poate fi îmbunătățită prin administrarea substanței de contrast.

Rezonanța magnetică nucleară oferă informații de structură dar și funcționale.

Explorarea radioizotopică

Este utilă în diagnosticul hepatopatiilor difuze (hepatita cronică persistentă, hepatita cronică activă, ciroza hepatică), și al formațiunilor înlocuitoare de spațiu (angioame, chisturi, tumori benigne sau maligne).

Explorarea mezenchimului intra sau extrahepatic se realizează cu Aur coloidal 198, injectat intravenos în cantitate de 150 – 200 μCurie. Este fixat de celulele Kupffer în proporție de 85-95%, datorită funcției coloidopexice a acestora, restul fiind captat de macrofagele splenice și ale măduvei osoase. În mod normal se obține imaginea parenchimului hepatic și absența fixării sau o fixare slabă splenică și osoasă mezenchimală. Elementul dinamic este debitul sangvin hepatic (normal 800-1400 ml/min).

Scintigrama normală:

- imaginea de față este triunghiulară, cu vârful spre apendicele xifoid, vârfurile rotunjite, marginile regulate; marginea inferioară coincide cu rebordul costal și are două amprente: veziculară și hilară; fixarea radiotrasorului este omogenă, cu maximum în lobul drept hepatic;
- incidența laterală dreaptă: formă ovală, fixare omogenă;
- incidența postero-anterioară: se vizualizează fixarea extrahepatică a Aurului.

Scintigrama în situații patologice:

- nu se modifică semnificativ în hepatita cronică persistentă;
- în hepatita cronică activă şi ciroza hepatică fixarea este redusă în lobul hepatic drept şi crescută în lobul hepatic stâng şi în sistemul reticulo-histiocitar din splină şi măduva osoasă.

Scintigrafia cu coloranţi (roz bengal – I^{131}, BSP - I^{131}) obţine imagini scintigrafice secvenţiale de captare şi eliminare a radiocoloidului ce permit aprecierea clearance-ului parenchimatos al substanţei. Valorile normale ale BSP (14ml/min/kgc) scad în hepatita cronică şi ciroza hepatică.

Evaluarea permeabilităţii căilor biliare: în mod normal, radiocoloidul se elimină în intestin, prin căile biliare, în 20-40 minute; în caz de obstrucţie totală, sau aproape totală a căilor biliare, acestea apar dilatate, iar coloidul radioactiv nu mai este eliminat intestinal.

Splenoportografia izotopică

Se realizează prin injectarea intrasplenică a 2 cm^3 Techneţiu 99m, urmată de aprecierea fixării izotopului la nivel hepatic şi cardiac cu ajutorul a două contoare de scintilaţie. În condiţii normale sau în hepatitele cronice timpul splenoportocardiac are valori între 8 şi 12 secunde. În ciroza hepatică, datorită apariţiei şunturilor portosistemice, fixarea este slabă la nivel hepatic dar rapidă şi intensă la nivelul cordului, timpul splenoportocardiac scăzând la 1-4 secunde.

Explorarea scintigrafică a formaţiunilor tumorale maligne are ca principiu fixarea selectivă a unor izotopi (seleniu^{75}-metionină, citratul de galiu – Ga^{67}, cobalt-bleomicin – Co^{57}). Izotopii se fixează electiv pe ţesutul tumoral, astfel încât imaginile lacunare date de tumorile maligne la scintigrafia cu Au 198 apar fixatoare elective ale izotopilor Se^{75}, Ga^{67}, Co^{57} la scintigrafia cu aceste substanţe.

Laparoscopia:

- defineşte vizualizarea cavităţii peritoneale, prin crearea unei breşe în peretele abdominal (1cm), pentru introducerea laparoscopului;
- pentru decolarea celor două foiţe peritoneale se introduce aer sau un gaz inert;
- se apreciază: suprafaţa ficatului (perihepatită, aderenţe), grosimea capsulei Glisson, metastaze superficiale, adenopatii, circulaţia limfatică şi venoasă subcapsulară, culoarea şi modificările de volum ale veziculei biliare, circulaţia colaterală în sindromul de hipertensiune portală;
- se realizează în condiţii similare cu ale punctiei biopsie hepatice (nu se face în chistul hidatic) şi ajută la ghidajul acesteia;
- reprezintă o nouă metodă chirurgicală în tratamentul litiazei biliare.

Punctia biopsie hepatică (PBH)

Indicaţii:

- afecţiuni hepatice difuze;
- hepatomegalie de etiologie neclară;

- diagnosticul diferențial al sindroamelor icterice (când ecografia nu decelează dilatații ale căilor biliare intra sau extrahepatice);
- diagnosticul diferențial între diferitele forme de hepatită cronică (lobulară, persistentă, activă, tranziție spre ciroza hepatică), diagnosticul cirozei biliare primitive;
- granulomatoze hepatice (sarcoidoză, tuberculoză, bruceloză): este mai eficientă PBH cu ghidaj laparoscopic sau ecografic.

Tehnica (tehnica Menghini):

- se folosește acul Menghini (lungimea 7-10 cm, diametrul 1,6 mm);
- se realizează pe linia medioaxilară, în spațiul nouă intercostal drept sau prin puncție transabdominală epigastrică în hepatomegaliile importante;
- bolnavul à jeun este sedat și poziționat în decubit lateral stâng, cu membrul superior deasupra capului și o pernă făcută sul sub hipocondrul stâng, apoi se face anestezia plan cu plan;
- perforarea tegumentului se realizează cu o "baionetă" existentă în trusă, apoi se pătrunde în ficat cu acul de puncție și, foarte rapid, prin aspirare, se extrage o carotă de 1,5 –2,5 cm de țesut hepatic pe care se vor realiza studii optice, electronooptice, histoenzimologice, histoimunologice, biochimice.

Biopsia hepatică se poate efectua și prin cateterism retrograd al venelor suprahepatice, cu prelevarea de parenchim hepatic prin peretele venelor suprahepatice. Riscurile sunt mici (cu excepția neoplaziilor unde se poate realiza diseminarea tisulară a tumorii).

Contraindicații:

- ficatul de stază;
- colestaza avansată;
- abces hepatic;
- chist hidatic hepatic;
- hipertensiunea portală severă sau ascita;
- amiloidoza hepatică (complicații hemoragice);
- trombocite sub 80 000/mmc sau indicele Quick mai mic de 80 % (risc de complicații hemoragice).

Incidente și accidente (0,16% din cazuri):

- sângerare în peritoneu (hemoperitoneu);
- hemotorax, pneumotorax (PBH se realizează prin puncție transtoracică);
- coleperitoneu prin lezarea veziculei biliare și peritonită biliară (chimică);
- puncția colonului și peritonită septică;
- puncția rinichiului și hematom perinefretic.

Colangiografia percutanată transhepatică (CPTH)

Tehnică: după anestezie locală se introduce progresiv în ficat un ac fin de oțel, flexibil (Chiba) până la apariția bilei, ca urmare a înțepării unui duct biliar, se

injectează apoi substanța de contrast până la opacefierea unui canal biliar și a întregului arbore biliar intrahepatic și extrahepatic.

Indicații:

- bolnavi cu icter obstructiv la care ecografia a vizualizat căi biliare intrahepatice dilatate;
- drenajul bilei la exterior prin introducerea unui cateter pe conductul biliar dilatat.

Contraindicații: aceleași ca la PBH.

Complicații:

- sângerarea;
- colangita cu septicemie (antibioterapie profilactică ca și pentru colangiopancreatografia endoscopică retrogradă).

Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă: se cateterizează ampula lui Vater prin fibroendoscopie esogastroduodenală și se opacifiază retrograd coledocul, canalele hepatice drept și stâng, cisticul, vezicula biliară și canalul Wirsung.

SINDROMUL ICTERIC

Sindromul icteric este definit prin coloratia galbenă a sclerelor, mucoaselor și tegumentelor, determinată de creșterea bilirubinei în ser. Normal, bilirubina este mai mică de 1 mg%. Pentru apariția icterului clinic manifest, bilirubina trebuie să atingă valorile de 2 – 2,5 mg%. Orice icter interesează inițial sclerele, apoi restul mucoaselor și ulterior tegumentele.

Metabolismul bilirubinei

Producția de bilirubină este de 4mg/kgc/zi, adică 200-350 mg/24 ore, sau 4000-6000 μmol.

Proveniența:

- 80-85% din eritrocitele îmbătrânite;
- 15-20% din hematopoeza ineficace și distrugerea nucleului heminic al citocromului P450 sau al unor catalaze, peroxidaze, mioglobină.

Hemoglobina este integrată în sistemul reticulo-histiocitar și, prin scindarea inelului heminic de către hemoxigenază, se produce biliverdina. Aceasta este transformată de biliverdin-reductază în bilirubină indirectă (liberă), care dă reacția Van der Bergh indirectă și este insolubilă în apă, dar este solubilă în lipide (mai ales în nucleii de la baza creierului).

Bilirubina indirectă circulă legată de albumină, asemenea unor medicamente (salicilați, sulfamide).

Complexul bilirubină–albumină este captat de 2 proteine din membrana hepatocitului, ligandina și proteina Z, proces interferat de BSP sau rifampicină.

În interiorul celulei hepatice, bilirubina este conjugată la nivel microzomal, sub acțiunea UDP-glucuronil transferazei în diglucuronid, în proporție de 75 % și monoglucuronid, în proporție de 25 %. O cantitate infimă este conjugată cu radicali sulfatați, xiloză, radicali metil. Conjugarea este limitată cantitativ, ceea ce explică apariția icterelor cu bilirubină indirectă.

Bilirubina directă, excretată la nivelul polului biliar al celulei hepatice, parcurge canaliculii biliari, ductele biliare intra și interlobulare, căile biliare extrahepatice, până la vărsarea coledocului în a doua porțiune a duodenului, la nivelul ampulei Vater.

Fiziopatologia icterului

La aceleași valori ale bilirubinemiei totale, icterul prin hiperbilirubinemie directă este mai intens decât cel produs prin hiperbilirubinemie indirectă.

La bolnavul icteric, lichidele intraoculare capătă culoare galbenă, dar xantopsia (vederea în galben) se realizează rar, când concentrația plasmatică a bilirubinei depășește 10 mg%. Lacrimile și sucurile digestive nu sunt colorate. Se colorează în galben transpirația și lichidul seminal. Bilirubina indirectă traversează bariera hematoencefalică și are o concentrație în lichidul cefalorahidian de 10 ori mai mare decât în plasmă. Lichidele din cavitățile celomice: peritoneu, pleură, pericard, sunt colorate mai intens pentru exsudate decât pentru transsudate.

În icterele prelungite, datorită transformării bilirubinei în biliverdină, culoarea bolnavului virează spre verde. Icterul cel mai intens (icterul melas) apare după expunerea la radiația solară datorită creșterii probiliverdinei.

Dezechilibrul în compoziția bilei datorat icterelor hemolitice antrenează o litiază secundară. Litiaza biliară la un tânăr poate semnala un icter hemolitic nediagnosticat, în care distrugerea hematiilor este compensată de producția medulară.

În situațiile cu hiposerinemie, acidoză, administrarea unor medicamente (salicilați, sulfamide), creșterea bilirubinei indirecte poate produce o importantă suferință neurologică. Leziuni neurologice grave apar în icterele cu bilirubină indirectă la sugar sau copilul mic. Eliminarea renală a unor cantități mari de bilirubină directă duce la o nefropatie tubulară ce poate determina insuficiență renală.

În icterul colestatic există prurit, bradicardie, hipotensiune arterială, xantoame sau xantelasme. Absența bilei la nivel intestinal produce perturbări în digestia și absorbția lipidelor, vitaminelor liposolubile și favorizează apariția cancerului de colon.

Semiologia generală a sindromului icteric

Anamneza evidențiază următoarele detalii:

- antecedente heredo-colaterale de ictere prin deficit hepatocitar (sindromul Gilbert, Crigler-Najjar, Dubin-Johnson, Rotor);
- consumul de alcool sau ingestia de toxice pentru hepatitele toxic-etanolice;

- contaminarea cu virusurile hepatitice B sau C prin manopere medicale invazive, chirurgicale, stomatologice;
- icter după colecistectomie recentă, produs prin leziune sau ligatură de căi biliare (ligatura canalului hepatic drept în locul arterei cistice);
- afecțiuni ale sfincterului Oddi (oddita sclerozantă);
- litiaza coledociană restantă sau apărută la distanță de colecistectomie.

Modalități de debut:

- dispeptic, febril, pseudoreumatismal, pseudogripal, pseudourticarian în hepatita virală acută;
- insidios (cancerul căilor biliare, ciroza biliară primitivă);
- prurit în sindroamele de colestază intra sau extrahepatică (cancer de cap de pancreas, ampulom vaterian, ciroza biliară primitivă - ce precede la intervale variabile de timp instalarea icterului);
- icter instalat brutal, la câteva ore după o colică biliară, cu frisoane, febră (triada Charcot din litiaza coledociană, angiocolită);
- colecistita acută poate da icter, dar neexistând obstrucție, icterul este de scurtă durată și cu valori reduse ale bilirubinei serice;
- icterul agravat continuu este sugestiv pentru neoplazii primitive sau secundare de căi biliare sau ficat sau pentru stadiile terminale ale cirozei hepatice;
- icter capricios, cu agravări și ameliorări: litiaza de coledoc cu calculi migrați la nivelul ampulei lui Vater, pancreatita cronică cefalică recurentă ce compresează prin fibroză și edem calea biliară principală, hepatita virală cu recădere.

Examenul fizic al pacientului trebuie realizat în lumină diurnă. Intensitatea colorației se exprimă prin cele 4 tipuri de icter: flavinic, rubinic, verdinic și melas.

Coloratia icterică trebuie diferențiată de colorații asemănătoare date de pigmenți naturali sau artificiali:

- carotenodermie: colorație asemănătoare cu icterul, ce apare la persoane ce consumă alimente bogate în caroten și este limitată la tegumente, predomină palmo-plantar și este absentă la sclere;
- în situația ingestiei de anilină sau derivați, apare icter scleral și tegumentar: la nivelul sclerelor icterul este însă mai intens pericornean și mai slab exprimat la periferia scleroticei; bilirubina și enzimele de colestază rămân în limite normale.

La examenul tegumentelor și mucoaselor, paloarea asociată cu icter sugerează o anemie hemolitică. În ciroza hepatică sunt prezente semnele cutanate specifice (steluțe vasculare, eritem palmar tenar și hipotenar), iar în sindroamele de colestază de lungă durată apar xantoame și xantelasme.

Starea de nutriție:

- denutriția: sugerează etiologia neoplazică a icterului;
- obezitatea: în colestaza extrahepatică benignă sau icterul hepatopatiilor etanolice.

În etiologia neoplazică se pot întâlni metastaze ganglionare dure, în special supraclaviculare (semnul Virchow-Troisier). Edemele la membrele inferioare se întâlnesc în ciroza hepatică şi cancerul de pancreas, iar tromboflebita migratorie este foarte sugestivă pentru cancerul de cap de pancreas.

Splenomegalia se întâlneşte în icterele hemolitice, sindroame de hipertensiune portală, ictere din ciroza hepatică. După Hegglin, prezența ei exclude natura obstructivă a icterului.

Modificările ficatului:

- ficat mărit, dureros, febră, artralgii, splenomegalie moderată: hepatită virală acută;
- ficat de dimensiuni crescute sau reduse, suprafață neregulată, margine ascuțită: icterul cirozei hepatice;
- ficat mare, suprafață netedă, margine anterioară rotunjită, dureros: colestaza cronică intrahepatică;
- ficat mare, nedureros, neted: steatoza hepatică, hepatita etanolică;
- ficat dur, neregulat, dureros, sufluri la ascultație: neoplasm hepatic.

La palparea veziculei biliare se poate evidenția semnul Courvoisier-Terrier: formațiune elastică în formă de pară situată subhepatic, determinată de distensia importantă a veziculei biliare datorată unei formațiuni neoplazice la nivelul capului pancreasului sau coledocului inferior. Vezicula sclero-atrofică cu prezența obstacolului coledocian inferior nu dă semnul Courvoisier-Terrier.

Modificarea culorii scaunului:

- scaun pleiocrom, de culoare maro închis, prin creşterea cantității de stercobilinogen peste 300 mg/24 ore în icterele prehepatice;
- scaune decolorate prin scăderea stercobilinogenului fecal în colestaza intra sau extrahepatică;
- scaun alb, cretos, acolic, cu conținut mare de grăsimi în obstrucția biliară completă.

Modificarea culorii urinii:

- culoare portocalie: eliminarea de urobilinogen în icterele hemolitice;
- culoare brun închis, ca berea neagră, însoțită de spumă persistentă la emisie: ictere obstructive sau cu bilirubină mixtă.

Clasificarea icterelor

După etapele parcurse de bilirubină, de la formarea în sistemul reticulo-histiocitar până la eliminarea prin căile biliare în duoden, se descriu 3 categorii de ictere: prehepatice, hepatice şi posthepatice.

Ictere cu bilirubină indirectă (prehepatice)

Mecanisme

- hiperproducția de bilirubină:
  - hemoliza intravasculară (creşteri ale reticulocitelor de peste 10 ori valoarea normală, creşterea bilirubinei indirecte şi fierului seric, hemoglobinemia peste 100 mg/dl, scăderea haptoglobinei serice);
  - hemoliza extravasculară exagerată;
  - resorbția hematoamelor;
  - eritropoeza ineficientă, cu hemoliză intramedulară;
- captare hepatică scăzută: infecții, post prelungit, insuficiența cardiacă dreaptă, medicamente (probenecid, rifampicină);
- scăderea conjugării:
  - boli hepatice severe (ciroză hepatică, cancer hepatic), infecții;
  - medicamente (cloramfenicol, pregnandiol);
  - icter neonatal (imaturitate a sistemului enzimatic); apare mai ales la prematuri în zilele 3-5 după naştere şi dispare la 1-2 săptămâni;
  - deficit înnăscut de glicuroniltransferază:
    - **sindromul Gilbert** (asociază un deficit de captare a bilirubinei indirecte): ereditar, transmitere autosomal dominantă, afectează 5 % din populație, într-o proporție bărbați/femei de 4/1, bilirubinemia este în general sub 3 mg% (50 µmol/L); postul prelungit, efortul fizic şi intelectual, stările de stress, infecțiile, consumul de alcool accentuează creşterea bilirubinei indirecte. Dozarea glucuronil transferazei şi a ligandinei (la polul sangvin al celulei hepatice) arată valori scăzute; la unii bolnavi există o hemoliză asociată prin scăderea duratei de viață a hematiilor; la examenul anatomo-patologic se observă soluții de continuitate sau rupturi la nivelul membranei hepatocitare şi scăderea numărului de microvilozități la polul vascular al hepatocitului; sindromul Gilbert dobândit poate fi sechelă după hepatita virală;
    - **sindromul Crigler-Najjar tip I** se caracterizează prin absența UDP-glucuroniltransferazei, are transmitere autosomal recesivă, bilirubina indirectă are valori de 25-48 mg%; se complică frecvent cu icter nuclear, ducând la decesul copilului în prima săptămână de viață prin spasme, hipertonie generalizată, sindrom extrapiramidal, convulsii; bila este palidă, conținând doar urme de bilirubină directă; nu reacționează la administrarea de fenobarbital;

- ❖ **sindromul Crigler-Najjar tip II** se caracterizează printr-un deficit parțial de UDP-glucuroniltransferază iar bilirubina indirectă nu depășește 25 mg%, transmitere autosomal dominantă cu penetranță incompletă; bolnavii răspund la administrarea de fenobarbital prin inducție enzimatică cu creșterea bilirubinei directe și scăderea bilirubinei indirecte; este compatibil cu o supraviețuire îndelungată;
- ❖ **sindromul Lucey-Driscoll** este produs de inhibiția sistemului enzimatic prin doze crescute de vitamina K la mamă sau nou-născut.

Ictere cu hiperbilirubinemie mixtă (hepatice):

- ➢ hepatite virale (virusuri hepatitice, citomegalovirus);
- ➢ leptospiroze;
- ➢ hepatite cronice, ciroze hepatice.

Ictere cu hiperbilirubinemie directă (posthepatice):

- ➢ colestaza extrahepatică (icter mecanic):
  - litiaza coledociană;
  - cancer pancreatic;
  - cancer de coledoc;
  - ampulom vaterian;
  - pancreatita cronică;
  - compresiuni extrinseci (cancer de veziculă biliară, cancer gastric antral, adenopatii);
- ➢ colestaza intrahepatică:
  - obstrucția căilor biliare intrahepatice (ciroză biliară primitivă, colangita sclerozantă primitivă, carcinom colangiocelular, cancer secundar hepatic, tumora Klatskin – colangiocarcinom dezvoltat la confluența canalelor hepatice drept și stâng);
  - leziuni hepatocitare (hepatită cronică, ciroză hepatică, icter colestatic de sarcină);
  - indusă de droguri;
  - sindrom Zieve: icter, hipercolesterolemie, hiperlipidemie, anemie hemolitică;
  - ictere constituționale cu hiperbilirubinemie conjugată:
    - ❖ **sindromul Dubin-Johnson:** transmitere autosomal recesivă cu defect la polul biliar al hepatocitului ce determină refluxul bilirubinei conjugate în circulația generală, bilirubina directă crescută, teste enzimatice normale, fără semne de colestază, testul BSP alterat: normal la 45 minute dar

retenția crește la 120 minute, anomalii în excreția produșilor iodați la nivelul colecistului, creşte excreția coproporfirinei urinare I şi III, aspect de cilindru cenuşiu-negru la PBH, prezența granulelor de melanină în lizozomi (malabsorbție a triptofanului, fenilalaninei, tirozinei); defect de eliminare biliară a anionilor organici; nu alterează eliminarea sărurilor biliare, acestea nu sunt reținute şi, în consecință, pruritul este absent;

- **sindromul Rotor:** transmitere autosomal dominantă, modificare în epurarea BSP (anormal la 45 minute, fără creştere secundară la 120 minute), fosfataza alcalină scăzută, absența pigmentului, vezicula biliară nu se opacefiază.

SINDROMUL DE HIPERTENSIUNE PORTALA (HTP)

Vena portă este formată din unirea venelor splenică, mezenterică superioară şi mezenterică inferioară şi asigură 75 % din aportul sangvin hepatic. Restul de 25% provine din artera hepatică.

Valorile presionale normale din teritoriul spleno-portal:

- intraplenic 12-18 cm apă (8-12 mm Hg);
- vena portă 5-15 cm apă;
- sinusoidul hepatic 5-10 cm apă;
- postsinusoidal 5-8 cm apă;
- suprahepatic 4-7 cm apă.

În mod normal timpul de circulație între splină şi ficat este de 3 secunde, iar între splină şi cord de 12 secunde.

Sindromul de hipertensiune portală este un complex de simptome şi semne clinice şi paraclinice ce apar consecutiv creşterii persistente a presiunii în vena portă peste 20 cm H_2O (14 mmHg), sau creşterea gradientului de presiune între vena portă şi vena cavă inferioară la peste 7 mm Hg.

În patogenie sunt implicate două mecanisme principale:

- baraj (obstacol) în circulația portală (hipertensiune portală de baraj);
- hiperaflux sanguin în teritoriul port (hipertensiune portală de debit crescut).

Hipertensiunea portală de obstacol

1. **Funcțională**: prin inversarea gradientului între vena portă şi vena cavă inferioară în insuficiența cardiacă dreaptă sau globală.
2. **Organică**: obstacol pre, intra sau postsinusoidal (intra sau extrahepatic).

Hipertensiunea portală presinusoidală extrahepatică:

- stenoze sau compresiuni pe vena portă sau ramurile ce o formează (mezenterică superioară, splenică, mezenterico-splenică);
- ocluzie, tromboze, compresiuni ce interesează trunchiul venei porte prin tumori, adenopatii, fibroza din ciroza hepatică.

Hipertensiunea portală postsinusoidală extrahepatică:

- ocluzia venelor centrolobulare: boala venoocluzivă hepatică;
- obstrucție trombotică sau prin compresiune a venelor suprahepatice (sindromul Budd-Chiari).

Hipertensiunea portală intrahepatică: fibroze hepatice congenitale, sarcoidoză, schistostomiază, boala polichistică hepatică, agenezia lobului drept hepatic.

Hipertensiunea portală sinusoidală și postsinusoidală: ciroza hepatică, steatoza hepatică.

Hipertensiunea portală de debit (hiperaflux):

- splenomegalii enorme fibrocongestive în boala Banti;
- leucemii mieloide;
- anevrism splenic arterio-venos;
- metaplazia mieloidă cu mielosclerozâ.

Simptomatologia este o combinație a caracteristicilor hipertensiunii portale și a bolii de bază.

❖ Simptomatologia datorată hipertensiunii portale:

- tulburări dispeptice: staza portală generează exsudație proteică gastrointestinală, tulburări de tranzit și deficit ponderal; ulcerul gastric și duodenal este de 2-3 ori mai frecvent;
- tulburări de diureză: volumul venos splanhnic crescut determină scăderea volumului eficace, cu hipoperfuzie renală, opsiurie și nicturie; hiperaldosteronismul secundar determină retenție hidrosalină și oligurie;
- tulburări cardiovasculare: sindromul circulator hiperkinetic cu creșterea frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale, palpitații, dureri precordiale;
- tulburări hemoragipare:
  - epistaxis și gingivoragii;
  - ruptura hemoroizilor;
  - sângerarea ulcerului gastric și duodenal asociat determină hematemeză sau melenă;
  - ruptura varicelor esofagiene, gastrice, duodenale, colonice, subperitoneale;.
  - sindrom hemoragipar cutanat (purpură, echimoze);
- tulburări neuropsihice (sindromul de encefalopatie hepatoportală):
  - modificarea comportamentului (bizarerii comportamentale);
  - scăderea activităților intelectuale și psihice;

- sindrom astenonevrotic cu somnolenţă diurnă şi insomnie nocturnă;
- modificarea stării de conştienţă: confuzie, scăderea vigilenţei, dezorientare temporospaţială, agitaţie maniacală (nocturnă), comă.

Stadiile encefalopatiei hepatoportale

Stadii	Modificări neuropsihice	Asterixis	Electroencefalograma
Stadiul I	Tulburări ale somnului, euforie sau depresie Confuzie Tulburări de vorbire, dismetrie Flapping tremor, hipertonie extrapiramidală	±	Normală
Stadiul II	Letargie, confuzie moderată Sindrom extrapiramidal	+	Anormală
Stadiul III	Confuzie marcată, vorbire incoerentă Somnolenţă, incapacitate de a părăsi patul Sindrom extrapiramidal	+	Anormală
Stadiul IV	Comă: iniţial răspuns la stimuli nociceptivi, ulterior areactivă Semnul Babinski prezent bilateral Rigiditate de decerebrare	-	Anormală

Examenul obiectiv în sindromul de hipertensiune portală

Splenomegalia are volum variabil şi este frecvent asociată cu hipersplenism mono, bi, sau pancitopeniant. Puncţia sternală evidenţiază măduva cu hipercelularitate pe toate liniile hematopoetice.

Circulaţia colaterală:

➢ superficială:

- la nivelul ombilicului circulaţia colaterală se realizează prin ramul stâng al venei porte, colateralele ligamentului falciform şi venele subcutanate; repermeabilizarea venei ombilicale crează circulaţia colaterală în „cap de meduză" sau „gorgonă" din ciroza Cruveilhier-Baumgarten;
- suprapubian şi în flancuri este evidentă dilatarea venelor Retzius;
- când apare ascita abundentă, datorită compresiunii pe vena cavă inferioară, se instalează circulaţia de tip cavo-cav;

- profundă (poate fi evidențiată prin examen radiologic baritat, splenoportografie, fibroendoscopie superioară și inferioară, laparoscopie, ecografie, computertomografie):
    - dilatarea venelor zonei gastroesofagiene, a venei coronare gastrice, venei mezenterice superioare, venelor esofagiene realizează varicele esofagiene, varicele gastrice ale marii tuberozități, varice pe fața anterioară a pancreasului;
    - zona spleno-renală (rinichi stâng): anastomoze între venele capsulare ale splinei și venele peretelui abdominal posterior din vena cavă inferioară sau venele renale;
    - zona mezenterico-hemoroidală: hemoroizi produși prin anastomoza venei hemoroidale mijlocii, ram din vena portă, cu vena hemoroidală inferioară, ram din vena cavă inferioară;
    - anastomoze porto-suprahepatice prin cavernoamele de anastomoză dezvoltate în jurul nodulilor de regenerare (anastomozele intrahepatice scurtcircuitează sinusoidele); bolnavul prezintă sindrom de encefalopatie hepato-portală fără varice evidente;
    - anastomoze porto-pulmonare responsabile de desaturarea arterială în O_2 a unor ciroze hepatice.

Alte manifestări clinice sunt ascita, edemele, sindromul circulator hiperkinetic.

Explorări paraclinice

Dozările biologice pot pune în evidență:

- creșterea amoniemiei peste 40 mg %;
- nivelul seric crescut al unor fenoli, indoli, scatoli, datorită absorbției intestinale crescute;
- variabilitatea mare a pH-ului sangvin în cursul nictemerului, cu tendință la acidemie;
- diselectrolitemie.

Alte explorări utile:

- radioscopia esogastroduodenală pentru evidențierea varicelor esofagiene;
- endoscopie esogastroduodenală: diagnosticul precis al varicelor esofagiene și gastritei portale;
- laparoscopie;
- splenoportografie;
- manometrie splenică și portală;
- hemograma și, eventual, medulograma;
- sechestrație splenică cu hematii marcate cu Cr^{51} pentru demonstrarea hipersplenismului;

- probe funcționale de încărcare cu apă, benzoat de sodiu, galactoză.

Complicațiile hipertensiunii portale:

- hemoragia digestivă superioară: complicație foarte gravă, cu tendință la recidivă, afectează prognosticul de viață, pe termen mediu și la distanță;
- encefalopatia hepato-portală:
  - reversibilă, recidivantă, cronică;
  - ireversibilă;
- infecții cu germeni Gram negativi de la nivelul intestinului, datorită compromiterii funcției de filtru a ficatului;
- citopenii secundare splenomegaliei cu hipersplenism.

Semne și simptome corespunzătoare etiologiei hipertensiunii portale

Hipertensiunea portală din ciroza hepatică

Semne fizice:

- sindromul cutaneo-mucos (icter, steluțe vasculare, hiperemia mucoasei bucale, buze carminate);
- ficat cu suprafață neregulată, margine dură, net delimitată;
- splenomegalie.

Semne de laborator:

- splenoportografie: dilatația discrepantă a venelor de origine ale trunchiului port, față de sărăcia ramurilor portei intrahepatice;
- sindromul de hepatocitoliză, creșterea bilirubinei, fosfatazei alcaline, gama-glutamiltranspeptidazei, scăderea albuminei și indicelui Quick.

Hipertensiunea portală din ciroza splenomegalică

În sindromul Banti, în primele stadii, datorită splenomegaliei fibrocongestive, crește volumul de sânge în circulația portă prin hiperaflux și ulterior apar leziuni hepatice cu instalarea barajului sinusoidal.

Hipertensiunea portală din sindromul Budd-Chiari se produce prin obstrucția venelor suprahepatice. Apare o hepatomegalie de stază care crește progresiv, însoțită de icter și ascită cu proteine peste 30 g/L, datorită extravazării lor prin limfaticele dilatate.

Hipertensiunea portală din insuficiența cardiacă: este o hipertensiune portală secundară, întâlnită în insuficiența cardiacă dreaptă și pericardita cronică constrictivă, în care se inversează gradientul presional existent în mod normal între vena cavă și venele suprahepatice.

Hipertensiunea portală din tromboza venei porte:

- tromboza acută evoluează cu durere abdominală intensă în hipocondrul drept, febră, hemoragie digestivă superioară prin hipertensiunea portală instalată brusc, care duce la congestie venoasă în teritoriul esogastrointestinal și hemoragii „în pânză";

- tromboza cronică are instalare lentă, progresivă, cu circulație colaterală și posibilitate de repermeabilizare a zonei trombozate.

Splenoportografia pune în evidență un aspect de cavernom al venei porte.

SINDROMUL ASCITIC

Sindromul ascitic este definit de suma simptomelor și semnelor clinice și paraclinice determinate de prezența lichidului în cavitatea peritoneală (se exclud hemoperitoneul și inflamația purulentă peritoneală). Ascita se decelează clinic pentru cantități de circa 500 ml lichid peritoneal.

Patogenie

Principalele mecanisme de apariție a ascitei:

- creșterea presiunii hidrostatice la nivelul capilarelor subperitoneale;
- insuficiența sau blocarea drenajului limfatic;
- hipoproteinemie ce determină scăderea presiunii oncotice.

• Creșterea presiunii hidrostatice la nivelul capilarelor subperitoneale poate fi primară, datorată creșterii presiunii în sistemul port și secundară stazei venoase sistemice, prin creșterea presiunii în circulația generală. Hipertensiunea portală presinusoidală izolată nu determină apariția ascitei.

Hipertensiunea portală sinusoidală și postsinusoidală reprezintă un obstacol în drenajul sangvin port intrahepatic (obstacol intrahepatic), ce determină trecerea lichidului bogat în proteine în interstițiul hepatic. Depășirea posibilităților de drenaj limfatic este urmată de trecerea lichidului prin capsula Glisson în cavitatea peritoneală. De aceea, la începutul decompensării portale apare ascita cu un conținut mai mare de proteine (≥ 3 g%).

• Insuficiența sau blocarea drenajului limfatic se produce consecutiv afectării traiectului limfatic intra sau retroperitoneal, în canalul toracic, datorită fibrozelor sau proceselor tumorale:

- intrahepatic în ciroza hepatică;
- extrahepatic în tuberculoză, sarcoidoză, limfoame maligne, metastaze retroperitoneale, fibroza retroperitoneală (boala Ormond).

Creșterea presiunii venoase la nivelul venei cave inferioare este urmată de instalarea ascitei în pericardita constrictivă (fibroadezivă și calcară), insuficiența cardiacă dreaptă și globală, afecțiuni tricuspidiene. Lichidul acumulat în peritoneu este bogat în proteine, colesterol și trigliceride.

• Scăderea presiunii oncotice se produce când scade serinemia (albumine $\leq$ 2g %, proteine totale $\leq$ 5g %), indiferent de nivelul hipertensiunii portale. Consecutiv apare o scădere a debitului cardiac și debitului sangvin renal, antrenând activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și instalarea hiperaldosteronismului secundar. Hipoproteinemia determină creșterea permeabilității ca-

pilarelor subperitoneale, cu pierderea lichidului din vas în cavitatea peritoneală. O hiperpermeabilitate a membranei capilare există, prin intervenția unor mediatori de tipul bradikininei, în inflamații, alergie, tuberculoză peritoneală, colagenoze, parazitoze, în care lichidul este exsudat, cu reacția Rivalta pozitivă.

Uneori ascita este determinată de secreția unor celule anormale: carcinomatoza peritoneală, pseudomixomul peritoneal, cancerul mucipar de colon, sindromul Demon-Meigs (tumoră ovariană secretorie asociată cu ascită și pleurezie).

Fiziopatologia ascitei

Creșterea cantității de lichid în cavitatea peritoneală determină creșterea presiunii intraperitoneale, cu următoarele consecințe:

- distensia și creșterea volumului abdominal;
- ascensionarea și scăderea mobilității diafragmului până la imobilizare;
- compresia organelor cavitare intra și retroperitoneale (stomac, intestin, colon, bazinet, vezică urinară);
- compresia venei cave inferioare și a vaselor limfatice.

Diagnostic

Tabloul bolii ce a generat ascita:

- scădere ponderală (ascita neoplazică, tuberculoza);
- febră (origine infecțioasă sau neoplazică);
- durere abdominală (sindromul Budd-Chiari și ascitele neoplazice).

Simptome și semne generate de lichid în cavitatea peritoneală:

- plenitudine, disconfort abdominal, durere abdominală;
- dispnee la eforturi minime și la aplecarea în față a trunchiului;
- inapetență, greață, vărsături;
- balonări abdominale, pirozis, eructații (reflux gastro-esofagian prin modificarea unghiului esocardiotuberozitar);
- tulburări de tranzit (constipație, diaree);
- opsiurie, oligurie.

Examenul fizic

❖ Inspecția:

- creșterea volumului abdominal, când lichidul acumulat depășește 500 ml; acumularea unei cantități moderate de lichid crează aspectul de „abdomen de batracian", în clinostatism, evazat pe flancuri, care se estompează în ortostatism; la cantități mari de lichid, în ortostatism abdomenul este „în obuz" sau „în ou de struț;
- când lichidul se acumulează rapid, pe peretele abdominal apar vergeturi;
- lărgirea bazei toracelui prin modificarea unghiului gastric;
- evaginarea ombilicului și deplasarea lui spre pubis, cu creșterea distanței xifoombilicale, față de cea xifopubiană;
- hernii la nivelul punctelor herniare, mai ales în spațiul epigastric;

- ascita voluminoasă, care acumulează peste 5-10 litri de lichid, determină compresie importantă la nivelul venei cave inferioare, cu edeme la membrele inferioare, circulație colaterală de tip cavo-cav, ascensionarea diafragmului și modificarea poziției vârfului inimii din spațiul 5 în spațiul 4 intercostal.
  - ❖ Palparea:
- 0,5–1 l lichid: fără semne evidente;
- 1-5 l lichid: rezistență elastică și semnul „sloiului de gheață" la palparea ficatului și a splinei;
- peste 5 l lichid: nu se poate identifica limita ficatului și a splinei (abdomen destins).
  - ❖ Percuția utilizează tehnica radiară sau cruciformă, luând ca punct central ombilicul, și evidențiază:
- 0,5 l lichid: percuția realizată cu pacientul așezat în poziție genupectorală decelează o zonă de matitate periombilicală care dispare în clinostatism;
- la cantități mai mari de lichid, în clinostatism matitate prezentă pe flancuri, cu sonoritate la mijloc, deplasabilă cu poziția; în ortostatism matitatea se deplasează decliv, în poziție Trendelenburg ocupă regiunea epigastrică.

Utilizând percuția combinată cu palparea, se obține „semnul valului": bolnavul în decubit dorsal, examinatorul aplică mici șocuri într-un flanc și palpează concomitent, cu cealaltă mână, propagarea șocurilor în flancul opus.

La tușeul rectal sau vaginal se evidențiază bombarea fundurilor de sac peritoneale.

La ascultație, în ascita voluminoasă, se decelează tăcere abdominală. Uneori, există frecătură peritoneală în ascita inflamatorie, tuberculoasă și neoplazică.

Semne fizice particulare:

- circulație colaterală periombilicală în hipertensiunea portală;
- vene periombilicale foarte dilatate, "în cap de meduză", cu tril la palpare și suflu la ascultație, în ciroza Cruveilhier-Baumgarten;
- edem alb, moale, al peretelui abdominal, ce însoțește ascita: hiposerinemie importantă prin ciroză hepatică severă, sindrom nefrotic, caşexie neoplazică;
- perete abdominal infiltrat, de culoare alb-gălbui: baraj limfatic important (adenopatii și limfadenopatii maligne, pericardită constrictivă);
- ascită și semne de iritație peritoneală: suprainfectarea lichidului sau apariția hemoperitoneului;
- ascită fără circulație colaterală venoasă: pericardită cronică constrictivă, insuficiență cardiacă cronică, afecțiuni valvulare tricuspidiene (dispare gradientul venos porto-cav).

Paracenteza

Tehnica:

- se execută pe linia Monroe-Richter (care unește ombilicul cu spina iliacă antero-superioară stângă), la unirea unei treimi externe cu două treimi interne;
- excepție: splenomegalia enormă, când se va practica simetric, pe partea dreaptă; pericolul este perforarea cecului și infectarea lichidului de ascită;
- poziția: decubit dorsal sau lateral stâng, în punctul de matitate franca;
- se șterge cu alcool iodat regiunea, se face anestezie plan cu plan cu xilină 1-2 %, se puncționează cu un ac de 2,5–3 mm diametru și 7-10 cm lungime, cu sau fără seringă adaptată;
- lichidul va fi examinat din punct de vedere macroscopic, microscopic, biochimic și bacteriologic; se va face diferențierea dintre exsudat și transsudat.

❖ Transsudatul:

- aspect serocitrin, clar (se pot citi diviziunile de pe seringă);
- reacția Rivalta negativă;
- lichidul nu lipește degetele (conținut redus de fibrină);
- proteine < 3g %;
- densitatea < 1017;
- LDH lichid/LDH seric < 0,6;
- celule < 250/mm^3;
- cauze: ciroza hepatică, tromboza venei porte, insuficiența cardiacă dreaptă, sindroame de malabsorbție, sindrom nefrotic, stările cașectice.

❖ Exsudatul:

- aspect citrin;
- lipește degetele datorită cantității mari de fibrină;
- reacția Rivalta pozitivă;
- densitatea > 1017;
- proteine > 3g %;
- LDH lichid/LDH seric > 0,6;
- celule > 250/mm^3;
- cauze: blocajul limfatic din pericardita constrictivă, sindromul Demon-Meigs datorită secreției patologice a unor celule, debutul cirozei hepatice prin perturbarea drenajului limfatic intrahepatic.

Aspecte particulare ale lichidului de ascită

Lichid serohemoragic: conținut crescut în hematii, în parte degradate, decolorate, ratatinate, contur stelat, (provenite din hemoragie la locul puncției); unele sunt bine colorate, de aspect normal.

Lichid hemoragic net: carcinomatoza peritoneală, boala Hodgkin, peritonita tuberculoasă, tromboza venei porte (pileflebita), pancreatita acută (forma necrotico-hemoragică).

Hemoperitoneu:

- hematii cu aspect normal, sânge necoagulabil, semne de iritaţie peritoneală (semnul Bloomberg pozitiv: după apăsarea lentă a peretelui abdominal, la decompresiunea bruscă apare durere; semnul caracterizează inflamaţia peritoneului visceral);
- ruptura de organe, posttraumatică sau spontană: ficat, splină, sarcină tubară;
- ruptura nodulilor de regenerare hepatică subcapsulari în ciroza hepatică;
- boala Rendu-Osler: angiomatoza poate interesa în afara mucoasei bucale, nazale, tractul digestiv şi peritoneul.

Lichid chilos:

- compoziţia la fel cu a limfei: proteine, fibrină, trigliceride, colesterol şi aspectul lăptos, opalescent sau cremos;
- se limpezeşte la adăugarea de alcool şi eter;
- citologia este dominant limfocitară;
- etiologie: parazitoze (filarioza), neoplazii cu metastaze în ganglionii limfatici, limfoame hodgkiniene şi nehodgkiniene, tuberculoză, blocarea limfei după fibroza retroperitoneală şi mediastinală (iradiere).

Lichid chiliform:

- asemănător macroscopic celui chilos, lăptos, opalescent, rezultat prin creşterea concentraţiei de colesterol, datorită transformării unui lichid anterior purulent (bogat în leucocite);
- se limpezeşte la adăugarea de soluţie de hidroxid de sodiu (NaOH).

Lichid purulent (luş, tulbure):

- conţine mai mult de 2600 celule/mm^3, mai ales polimorfonucleare neutrofile;
- apare în suprainfecţia lichidului de ascită din ciroza hepatică, anasarcă, hipoproteinemie.

Lichid gelatinos, mucoid: conţine mucoproteine, datorită unui exces de secreţie mucipară în: pseudomixom peritoneal, mucocel apendicular, metastaze peritoneale ale cancerelor mucipare, sindromul Demon-Meigs, tumora Kruckenberg (tumora gastrică cu metastaze ovariene şi peritoneale).

Clasificarea lichidului de ascită după citologie:

- exsudat cu mezotelii din abundenţă: ascita inflamatorie, colagenoze (lupus eritematos diseminat), etiologie virală;
- limfocite: ascite chiloase, ascita din boala Hodgkin, tuberculoză, neoplazii, sarcoidoză, leucemia limfatică;
- celule carcinomatoase: ascite metastatice;
- celule Sternberg-Reed: boala Hodgkin;
- polimorfonucleare eozinofile: chist hidatic peritoneal, boala Hodgkin, tuberculoză, neoplazii, stări alergice.

Explorări paraclinice

Ecografia abdominală evidențiază lichidul la cantități de peste 200 ml, sub forma unei ferestre eco interpancreatohepatice („semnul cornului de lună").

La radiografia abdominală se observă voalarea spațiului parieto-colic.

Laparoscopie:

- peritonite acute: depozite foliacee de fibrină;
- aspect congestiv, cu foliculi „în boabe de mei", în ascita tuberculoasă;
- metastaze peritoneale;
- aspect de „pete de ceară" în citosteatonecroza din pancreatita acută.

Laparotomia exploratorie realizează biopsia, drenajul cavității și controlul organelor intraperitoneale.

Evoluția sindromului ascitic:

- acută, tranzitorie: peritonita tuberculoasă, sarcoidoza, pericardita, sindromul Demon-Meigs;
- persistentă, constant agravată în carcinomatoza peritoneală și ciroza hepatică.

Diagnosticul diferențial al ascitei se realizează cu alte cauze de mărire abdominală:

- obezitatea: ombilic normal, panicul adipos foarte bine reprezentat, matitate declivă, invariabilă cu poziția;
- meteorism: distensie abdominală și hipersonoritate la percuție (frecvent precede ascita);
- tumoră gigantă de ovar (imagine eco de "cer înstelat");
- chişti mezenterici;
- splenomegalii enorme;
- distensia considerabilă a vezicii urinare (megavezica, glob vezical): matitate centrală, nedeplasabilă cu poziția, flancuri sonore; se confirmă prin puncția suprapubiană sau sondajul vezicii urinare;
- sarcina: amenoree, pigmentare, palparea uterului;
- dilatarea stomacului:
  - acută;
  - cronică (obstrucția pilorică): semnul clapotajului, lipsa ascitei;
- rinichi polichistic bilateral: distensie abdominală, matitate pe flancuri, nedeplasabilă cu poziția, prezența în flancuri a formațiunilor tumorale cu suprafața boselată, anamneza familială, asocierea cu hipertensiune arterială și insuficiență renală cronică.

SINDROMUL DIN INSUFICIENȚA HEPATICĂ

Insuficiența hepatică este un complex de simptome și semne clinice și umoral-biochimice determinate de scăderea acută sau cronică a numărului sau/și

capacității funcționale a hepatocitelor, sub limita critică compatibilă cu realizarea integrală și adecvată a funcțiilor ficatului. Insuficiența hepatică se instalează la scăderea numărului de hepatocite funcționale sub 7/8 din total.

INSUFICIENȚA HEPATICĂ ACUTĂ (IHA)

Este sindromul clinic și bioumoral determinat de necroza acută hepatocitară sau afectarea funcțională masivă a hepatocitelor. Lezarea hepatocitelor este parțial reversibilă.

Etiologie:

- hepatite virale acute;
- hepatite medicamentoase acute (halotan, acetaminofen, HIN);
- hepatite acute toxice: intoxicații voluntare sau accidentale cu tetraclorură de carbon, tetraetil de plumb, derivați organofosforați, ingestie de ciuperci otrăvitoare (Amanita Phaloides);
- ficatul gras de sarcină;
- șocul chirurgical;
- septicemie cu germeni gram negativi.

Simptome și semne clinice în insuficiența hepatică acută:

- semne generale: astenie severă, tulburări neuropsihice (insomnie, nervozitate, somnolență, comă);
- tulburări dispeptice (inapetență, greață, eructații, balonare, diaree, constipație);
- icter brusc instalat, cu agravare rapidă (evoluția supraacută a insuficienței hepatice); bolnavul poate intra în comă și în absența icterului;
- semne cutanate: steluțe vasculare, palme hepatice (există când a fost precedată de o insuficiență hepatică cronică);
- sindromul circulator hiperkinetic: extremități calde, puls săltăreț, tahicardie, tensiunea arterială diferențială accentuată, debit cardiac crescut;
- manifestări hemoragipare: epistaxis, echimoze, purpură, gingivoragii, hemoragii digestive (melenă, hematemeză), metroragii;
- foetor hepaticus (miros de ficat crud și ridiche): acumularea de substanțe toxice rezultate din metabolismul incomplet al aminoacizilor (metilmercaptani, sulfoxid de metionină, scatoli, indoli, fenoli).

Semne biologice:

- în sânge:
  - exces de NH_3 (toxic pentru celulele nervoase, și ca urmare a creșterii permeabilității barierei hemato-encefalice) prin alterarea metabolismului proteic și a ciclului ureogenetic Krebs-Hanseleit;

- sindrom hipoglicemic însoţit de creşterea nivelului insulinei plasmatice, datorită alterării mtabolismului glucidic;
- tulburările metabolismului hidroelectrolitic şi acidobazic: scade Na, creşte K, agravând toxicitatea NH_3 şi ducând la instalarea encefalopatiei hepatice, predomină acidoza metabolică lactică prin vicierea metabolismului glucidic;

➢ în urină: cristale de tirozină şi leucină.

Encefalopatia hepatică evoluează rapid până la comă şi rigiditate de decerebrare, substratul morfologic fiind hiperplazia astrocitelor şi edemul cerebral.

INSUFICIENŢA HEPATICĂ CRONICĂ (IHC)

Este sindromul ce apare consecutiv reducerii severe a parenchimului hepatic funcţional prin intervenţia unor mecanisme toxice, infecţioase, neoplazice de durată.

Condiţii de apariţie:

➢ ciroza hepatică, hepatita cronică activă;
➢ steatofibroze hepatice;
➢ ficatul de stază (ficatul cardiac);
➢ intoxicaţii cronice medicamentoase;
➢ neoplazii hepatice primitive sau secundare;
➢ infiltrate hepatice leucemice şi granulomatoase.

Semne şi simptome clinice:

➢ afectarea stării generale: slăbiciune, scădere ponderală, scăderea importantă a masei musculare, scăderea randamentului fizic, astenie psiho-intelectuală şi sexuală;
➢ semne cutanate: steluţe vasculare, eritem palmar, buze carminate, unghii albe, piele sidefie, cu laxitate crescută;
➢ semne endocrine: ginecomastie simetrică la bărbaţi, dureroasă la palpare, areole mamare hiperpigmentate, atrofie testiculară, atrofia uterului şi sânilor la femei, modificări ale ciclului menstrual: spaniomenoree cu oligomenoree până la amenoree, scăderea libidoului la ambele sexe; în fazele avansate dispariţia pilozităţii axilare, rărirea pilozităţii pubiene şi orizontalizarea ei la bărbaţi; excesul de estrogeni neinactivaţi de ficat ca şi conversia androgenilor în estrogeni explică raritatea adenoamelor de prostată;
➢ sindrom hiperkinetic: extremităţi calde, tensiunea arterială diferenţială crescută, pulsaţii capilare;
➢ cianoză şi degete hipocratice: scăderea saturaţiei arteriale în oxigen datorită anastomozelor porto-pulmonare;

- subfebrilitate sau febră prin compromiterea funcţiei de filtru a celulelor Kupffer;
- manifestări hemoragipare prin scăderea trombocitelor şi factorilor coagulării; uneori se asociază un proces de coagulare intravasculară diseminată, cu prezenţa în plasmă şi eliminarea în urină a produşilor de degradare a fibrinei;
- splenomegalie şi hipersplenism;
- anemie hemolitică autoimună;
- icter variabil, agravat de febră.

HEPATITELE CRONICE

Definiţie: inflamaţia cronică, cu sau fără necroza parenchimului hepatic, cu o durată de peste 6 luni, cu evolutivitate diferită, de cauze virale (B, B+D, C), toxice, medicamentoase, autoimune, metabolice şi ereditare (boala Wilson, hemocromatoza, deficit de alfa$_1$-antitripsină).

Clasificarea anatomopatologică şi corespondenţa clinico-evolutivă

Hepatita cronică persistentă

Din punct de vedere anatomopatologic se caracterizează prin infiltrat inflamator mononuclear în spaţiul port, limitanta portală respectată, hepatocite "în pietre de pavaj", fibroză periportală minimă.

Clinic: sindrom asteno-nevrotic, sindrom algodispeptic, hepatomegalie moderată, netedă, de consistenţă crescută, splenomegalie absentă sau minimă. Creşterea transaminazelor nu depăşeşte de cinci ori valoarea normală.

Hepatita cronică lobulară

Anatomopatologic: aspect de hepatită acută (limitanta intactă, fibroză portală minimă sau absentă, focare de necroză, inflamaţie în lobul).

Clinic: tablou de hepatită conică persistentă.

Hepatita cronică activă

Anatomopatologic: necroza periportală (piecemeal necrosis, bridging necrosis), inflamaţie, fibroză.

Clinic: sindrom asteno-nevrotic, sindrom algodispeptic, hepatosplenomegalie. Când apar semnele cutanate (steluţe vasculare, eritroză palmară) hepatita cronică activă are evoluţie cirogenă.

Dintre explorările imagistice, ecografia nu este foarte fiabilă în hepatitele cronice deoarece evidenţiază doar modificările majore ale structurii hepatice, steatoza, hiperplazia nodulară.

Scintigrafia hepatică:

- hepatita cronică persistentă: repartiţie neomogenă a trasorului, hepatomegalie moderată, uşoară fixare extrahepatică a radiocoloidului (mai ales splenic, sub 30 %);

- hepatita cronică activă: imagine scintigrafică tipică, cu fixare neomogenă hepatică, amputarea unghiului hepatic drept, fixare importantă pe lobul stâng, hiperfixaţie splenică (40-50-60% din valoarea fixării hepatice).

Hepatita cronică virală B

25% dintre hepatitele virale acute cu virus B se cronicizează. În multe cazuri simptomatologia nu este concordantă cu severitatea aspectului anatomopatologic.

Determinarea markerilor virali indică tipul de activitate:

- în faza replicativă: Ag HBe şi ADN-VHB;
- faza nereplicativă: Ac anti HBe şi AgHBs;
- reactivarea virală: reapare Ag HBe, ADN-VHB, anti HBc tip Ig M.

50% din cazuri se prezintă cu icter, cu o bilirubină între 2-4 mg%.

Principalele manifestări extrahepatice: artralgii, purpură vasculară, poliartrită nodoasă, glomerulonefrită.

Examenul fizic decelează hepatomegalie moderată, netedă, moale şi splenomegalie moderată.

Sindromul de hepatocitoliză se exprimă prin creşterea transaminazelor (ALAT şi ASAT de peste 5 ori normalul), a lactic-dehidrogenazei şi ornitincarbamiltransferazei. Fosfataza alcalină are valori de 2-3 ori mai mari decât normalul, gama-globulinele depăşesc 2g/L, pot fi prezenţi anticorpi anti LKM_3.

Coinfecţia sau suprainfecţia cu virusul hepatitei D determină o evoluţie severă.

Hepatita cronică virală C

50% dintre cazurile de hepatită cu virus C evoluează spre cronicizare, 20% dezvoltând ciroză hepatică.

Din punct de vedere clinic predomină sindromul astenonevrotic şi icterul, rareori cu sindrom colestatic. Până la 50% dintre cazuri pot evolua asimptomatic.

Manifestările extrahepatice sunt frecvente (60-100% dintre cazuri):

- artrite, artralgii, mialgii;
- hipotensiune arterială;
- neuropatii periferice;
- manifestări tiroidiene (hiper şi hipotiroidie);
- purpura vasculară;
- sindrom Raynaud;
- urticarie;
- noduli dermici;
- ulcer de gambă;
- psoriazis, lichen plan.

Anticorpii antimitocondriali pot fi prezenţi în până la 80% din cazuri, uneori cu manifestări colestatice (15%), iar anticorpii anticardiolipină în 47% din cazuri, cu sindrom antifosfolipidic: avort spontan, trombocitopenie, accidente trombotice.

Alte modificări biologice: anticorpi anti LKM_1, ALAT, ASAT crescute mai mult de 3-6 ori valoarea normală, cu evoluție ondulantă, bilirubina și fosfataza alcalină crescute moderat, gama-globulinele peste 25 g‰.

Hepatita cronică autoimună

Definiție: boală caracterizată prin anomalii ale răspunsului imun, cu producere de autoanticorpi îndreptați împotriva structurilor hepatice, dar asociind și alte sindroame autoimune extrahepatice.

Principalele tipuri de autoanticorpi:

- anticorpi anti proteine din membrana hepatică – anti LMP (liver membrane protein);
- anticorpi antinucleari (ANA) tip omogen în 80% din cazuri;
- anticorpi anti ADN dublu catenar;
- anticorpi anti fibră musculară netedă (actină) – ASMA (70%);
- anticorpi anti microsomi hepatici și renali (LKMI);
- anticorpi anti antigen citosolic hepatic (ALCA);
- anticorpi anti celule parietale gastrice (AGPC – anti gastric parietal cell);
- anticorpi anti microsomi tiroidieni (ATMA - anti tiroid microsomal antibody);
- anticorpi anti tireoglobulină (ATGA - anti thyreoglobulin antibody);
- anticorpi anti antigen nuclear extractibil (AENA - anti-extractable nuclear antigen);
- anticorpi anti eritrocitari (testul Coombs direct și indirect pozitiv);
- anticorpi anti antigen citoplasmic al neutrofilelor (ANCA - antineutrophyl cytoplasmic antigen);
- factor reumatoid;
- α_1-fetoproteina >15 ng/ml.

Subtipurile de hepatită autoimună:

- tipul I: prezența ANA și ASMA și hiper-gama-globulinemie moderată;
- tipul IIa: anticorpi anti-LKMI și creșterea importantă a gama-globulinelor;
- tipul IIb: anticorpi anti-LKMI și prezența markerilor de infecție cu virusul hepatitic C;
- tipul III: anticorpi anti-SLA și asocierea importantă cu alte boli imunologice;
- tipul IV: prezența ASMA izolați în titruri mari împotriva actinei F.

Tabloul clinic este polimorf, cu manifestări multisistemice variate:

- sindrom astenonevrotic, sindrom algodispeptic, acnee, amenoree, artralgii;
- icter colestatic, purpură vasculară (reliefată), manifestări necrotice și sindrom Raynaud;
- erupții diverse: maculopapuloasă, alergică, eritem „in vespertillo", livedo reticularis, eritem nodos, angioame stelate, eritroză palmară;
- sindrom hemoragipar, trombocitopenie, anticorpi antieritrocitari cu anemie, pancitopenie;

- splenomegalie fără hipertensiune portală;
- subfebrilitate, artralgii şi artrite recurente, colită ulceroasă;
- pleurezie, infiltrate pulmonare tranzitorii, alveolite pulmonare, hipertensiune porto-pulmonară;
- glomerulonefrite cu depozite nodulare de Ig G;
- manifestări endocrine: sindrom Cushing (acnee şi hirsutism), ginecomastie bilaterală, tiroidită Hashimoto, mixedem sau tireotoxicoză, diabet zaharat tip I.

CIROZA HEPATICĂ

Definiţie: stadiul final al mai multor boli hepatice, caracterizat prin fibroza şi dezorganizarea arhitectonicii lobulare şi vasculare, urmată de apariţia nodulilor de regenerare hepatocitară. Boala este severă, nevindecabilă şi grevată de risc mortal.

Etiologie:

- hepatite virale (B, C, D) şi toxice (alcool);
- ciroza biliară primitivă şi secundară, colangita sclerozantă primitivă;
- hemocromatoza, boala Wilson, deficienţa în alfa$_1$-antripsină;
- hepatita cronică autoimună, sindromul Budd-Chiari, ciroza cardiacă;
- droguri, toxine, schistosomiază;
- criptogenetică.

Din punct de vedere **clinic**, iniţial, poate evolua asimptomatic. În timp, se instalează următoarele simptome: scăderea apetitului sau anorexie, pervertirea apetitului (pica), greaţă, vărsături, diaree, oboseală, slăbiciune, febră, subfebrilitate.

Semne fizice:

- telangiectazii, spider naevi, eritem palmar, unghii albe, linii Muehrcke;
- unghii hipocratice, contractură Dupuytren, semnul Chvosteck – chelia abdominală,
- ginecomastie, atrofie testiculară;
- hepatosplenomegalie, ascită, edeme importante, hidrotorax recidivant, mai frecvent pe partea stângă, hidrocel, hemoragie digestivă, encefalopatie hepatică.

Tablou biologic:

- hipoalbuminemie cu sau fără hipergamaglobulinemie, scăderea fibrinogenului, alungirea timpului de protrombină, semne de coagulare intravasculară diseminată (scăderea fibrinogenului, trombocitelor, produşi de degradare ai fibrinei în ser şi urină);
- anemie sau pancitopenie;
- hiponatremie, alcaloză hipokaliemică;

- tulburări de glicoreglare: scăderea toleranței la glucoză, diabet zaharat.

Asociații morbide frecvente: gastrita portală, ulcer duodenal, litiaza biliară.

Pentru **diagnostic** sunt necesare următoarele explorări:

- serologic: Ag HBs, anticorpi anti-HBc, anticorpi anti-HBs, anticorpi anti VHD, anticorpi anti VHC;
- fierul seric (normal 50-150 μg/dl), capacitatea totală de legare a fierului (normal 250-350 μg/dl), feritina (normal 15-400 ng/dl la bărbați, 10-200 ng/dl la femei);
- anticorpi anti-mușchi neted (ASMA), anticorpi antimitocondriali (AMA), anticorpi anti LKM, anticorpi antinucleari (ANA);
- ceruloplasmina (normal 20 mg%, scăzută în ciroza Wilson), α1-antitripsina (normal > 150 mg/dl, scade în ciroza prin deficit de α 1-antitripsină la mai puțin de 50 mg/dl);
- **investigația imagistică**:
  - ecografia abdominală însoțită de eco Doppler;
  - computer-tomografie și rezonanță magnetică, venografie portală, presiunea venoasă hepatică blocată;
- **puncția biopsie hepatică** asociată sau nu cu laparoscopie.

Evoluție:

- stadiul compensat (3-20 ani):
  - hepatomegalie, splenomegalie cu sau fără hipertensiune portală, semne cutanate, edem perimaleolar;
  - creșterea eliminării urinare a urobilinogenului și creșterea gama-globulinelor;
- stadiul decompensat:
  - decompensare parenchimatoasă (metabolică):
    - denutriție, icter, febră, sindrom hemoragipar;
    - encefalopatie hepatoportală;
  - decompensare vasculară:
    - splenomegalie, circulație colaterală;
    - varice esofagiene, gastrice, colonice, anorectale, subperitoneale și ascită.

În ciroza decompensată decesul survine în proporție de 75% la 6 ani, prin:

- hemoragia digestivă superioară variceală (30%);
- coma hepatică (25%);
- peritonita bacteriană spontană;
- neoplasm (hepatocarcinom);
- sindrom hepatorenal.

Scoruri ce permit evaluarea prognosticului de scurtă durată
Clasificarea Child – Pugh

Criterii	1 punct	2 puncte	3 puncte
Bilirubina serică	< 2 mg%	2-3 mg%	> 3 mg%
Albuminemia	> 3,5 g%	3-3,5 g%	< 3 g%
Ascita controlabilă	-	usor controlabilă	greu
Encefalopatia	-	minimă	comă profundă
Indice de protrombină	> 50%	40- 50%	< 40%

Child A = 5-6 puncte — Mortalitatea în intervenţiile chirurgicale = 10%
Child B = 7-9 puncte — Mortalitatea în intervenţiile chirurgicale = 31%
Child C = 10-15 puncte — Mortalitatea în intervenţiile chirurgicale = 76%

HEPATOPATIA ETANOLICĂ

Hepatopatia etanolică are mai multe forme de manifestare:

- ficatul gras: hepatomegalie asimptomatică, însoţită de hepatocitoliză (ASAT > ALAT), creşterea gama-glutamiltranspeptidazei.
- hepatita alcoolică: de la forme asimptomatice până la insuficienţă hepatică (icter, ascită, hemoragie digestivă superioară, encefalopatie); în formele active, ASAT este mai mare de 300 U, cu valori de peste două ori mai mari decât ALAT, bilirubina > 10 mg%, globule albe > 20 000/mm3.

La ecografie ficatul este hiperreflectogen şi cu dimensiuni crescute.

La biopsia hepatică se evidenţiază balonizarea hepatocitelor, steatoza macroveziculară, hialin alcoolic, corpi Mallory, infiltrat cu polimorfonucleare, fibroza perivenoasă centrolobulară.

CIROZA BILIARĂ PRIMITIVĂ

Se caracterizează anatomo-patologic printr-o colangită intrahepatică distructivă nesupurativă care evoluează în 4 stadii:

- distrugerea ductelor interlobulare şi formarea de granuloame;
- proliferare ductulară;
- fibroză;
- ciroză.

Interesează predominant persoanele de sexul feminin (F/B – 10/1) la vârsta medie.

Principalele **manifestări clinice**: prurit, icter, xantelasmă, xantoame, pigmentare cutanată, steatoree, osteoporoză, hirsutism, hipertensiune portală, hepatosplenomegalie şi boli asociate: sindrom Sjogren, boală vasculară colagenă, poliartrită reumatoidă, lupus eritematos diseminat, sclerodermie, tiroidite, glomerulonefrite, anemie pernicioasă.

Paraclinic: cresc fosfataza alcalină, bilirubina, gama-glutamiltranspeptidaza, 5-nucleotidaza, leucinaminopeptidaza. Imunoglobulinele M şi anticorpii antimitocondriali (AMA) sunt crescute în 90-95% din cazuri.

CIROZA BILIARĂ SECUNDARĂ

Se dezvoltă consecutiv unui obstacol:

- intrahepatic (angiocolita);
- extrahepatic: litiaza coledociană, papilita stenozantă, stenoze postoperatorii ale căilor biliare, coledocite scleroatrofice, neoplasm de căi biliare, de cap de pancreas.

CIROZA HEPATO-LENTICULARĂ (BOALA WILSON)

Boală autosomală cu transmitere recesivă, ce interesează metabolismul cuprului (cuprul seric creşte, ceruloplasmina scade), cu un conţinut crescut de cupru la nivelul ficatului, creierului (nucleii bazali, unde determină fenomene de cavitaţie) şi membranei lui Descemet. Hepatita evoluează treptat spre ciroză hepatică.

Clinic, în afara semnelor hepatice, evoluează cu sindrom extrapiramidal (dizartrie, dismetrie, adiadococinezie, mers titubant, ebrios), astenie, disfagie prin interesarea musculaturii faringiene, inel verzui pericorneean Kayser – Fleisher, sau multiple arcuri de cerc dispuse la periferia corneei, în membrana lui Descemet.

HEMOCROMATOZA

Evoluează având în prim plan vicierea metabolismului fierului: cantitatea totală de fier din organism este mărită de 4-5 ori prin absorbţie excesivă, creşte sideremia şi saturarea feritinei.

Clinic pacienţii se prezintă cu ciroză hepatică, atrofie gonadică, diabet zaharat, pigmentaţie cutanată (diabet bronzat), miocardopatie, eventual tulburări de ritm (depunerea fierului la nivelul miocardului), afectare articulară (artrită).

Diagnosticul se bazează pe creşterea sideremiei, saturaţia siderofilinei $\geq$ 60%, feritina serică > 500 µg/L, la puncţia biopsie hepatică fierul crescut în ţesutul hepatic peste 180 µmol/g de ţesut uscat.

CIROZA HEPATICĂ PRIN DEFICIT DE ALFA$_1$-ANTITRIPSINĂ

Boală cu transmitere autosomal recesivă ce asociază ciroză hepatică şi emfizem pulmonar. Modificările apar prin absenţa unui nivel suficient de alfa$_1$-antitripsină pentru a contracara efectele nocive ale tripsinei endogene asupra ţesuturilor.

Diagnosticul se bazează pe dozarea alfa$_1$-antitripsinei prin metoda electroforetică şi scăderea ei sub 50 mg/dl şi prin evidenţierea la puncţia biopsie hepatică a unui material PAS pozitiv în hepatocite.

SEMIOLOGIA CĂILOR BILIARE ŞI A VEZICULEI BILIARE

DATE GENERALE

Ficatul produce bilă în cantitate de 1000-2000 ml/zi, la o presiune de 15-20 cm apă. Când presiunea în coledoc creşte la 30 cm apă, se stopează producţia de bilă. Când tonusul sfincterului Oddi este crescut, bila se reântoarce în vezicula biliară, unde se concentrează de 10 ori, prin reabsorbţia apei şi a electroliţilor, fiind deversată ritmic în intestin. Prin inervaţia vagală, acetilcolina contractă vezicula biliară, în timp ce simpaticul nu intervine în cinetica căilor biliare.

Sfincterul Oddi se poate relaxa sub acţiunea colecistokininei şi nitroglicerinei, în timp ce secretina şi analgezicele de tip morfinic cresc tonicitatea sfincterului Oddi (nu se administrează morfină în colica biliară). Pentazocina, derivat morfinic, produce cea mai redusă contracţie a sfincterului Oddi.

ANAMNEZA

Sexul feminin este mai interesat decât cel masculin.

Vârsta:

- sugari: atrezia căilor biliare;
- tineri: lambliaza, malformaţii de căi biliare;
- adulţi, vârstnici: dereglări hormonale, tulburări biliare consecutive hepatitei virale, litiaza, formaţiuni tumorale.

Antecedente personale (afecţiuni care influenţează starea căilor biliare): hepatita virală, ciroza hepatică, diverticulii esofagieni, hernia hiatală, ulcerul gastric şi duodenal, pancreatite acute şi cronice, ileita terminală, icterul hemolitic sau hemoliza fără icter, hiperlipidemia, diabetul zaharat, obezitatea.

Antecedente eredocolaterale: malformaţii biliare, litiaza biliară.

Condiţii de viaţă şi muncă: stress psihic, alimentaţie nerațională (alcool, grăsimi).

SIMPTOMATOLOGIE

Sindromul algodispeptic biliar:

- durere în hipocondrul drept sau în jumătatea dreaptă a epigastrului;
- iradiere la baza hemitoracelui drept, în omoplatul sau umărul drept;
- uneori durere cu caracter paroxistic, de intensitate mare, cu caracter de apăsare, strivire, sfâşiere, blochează respiraţia bolnavului (diagnostic diferenţial cu colica renală);
- digestie dificilă pentru grăsimi, crudităţi, castraveţi, gust amar, greaţă, vărsături alimentare sau bilioase;
- astenie, iritabilitate nervoasă, migrenă (sindromul „Madame Bovary"), urticarie;
- icter obstructiv asociat litiazei coledociene, angiocolitelor, neoplaziilor de căi biliare;
- febra însoţeşte colecistita acută, angiocolita.

EXAMENUL OBIECTIV

Inspecţie:

- bombare la nivelul hipocondrului drept (semnul Courvoisier-Terrier din blocajul neoplazic al coledocului);
- hidrops vezicular (blocarea canalului cistic).

Palparea se poate realiza în decubit dorsal, lateral stâng sau şezând şi uşor aplecat înainte (manevra Pavel-Chiray):

- nu se palpează vezicula biliară normală, ci numai cea patologică;
- sindromul de stază biliară cu vezicula biliară mare;
- vezicula biliară destinsă în sindromul generat de obstrucţia neoplazică a coledocului (semnul Courvoisier-Terrier);
- vezicula biliară mare, mobilă, ca o "limbă de clopot"în hidropsul vezicular;
- vezicula biliară mare, cu perete neregulat, dură, nedureroasă în neoplasmul de veziculă biliară;
- vezicula biliară mică, dură, lemnoasă – vezicula biliară calculoasă, sclero-atrofică;
- manevra Murphy: bolnavul în decubit dorsal, cu gambele şi coapsele în semiflexie, genunchii îndepărtaţi; examinatorul de partea dreaptă a bolnavului, îşi plasează mâna dreaptă cu mediusul la nivelul fundului veziculei biliare, apoi se invită bolnavul să inspire profund; când durerea opreşte inspirul profund, manevra Murphy este pozitivă şi semnifică inflamaţie la nivelul peretelui veziculei biliare; se pot obţine rezultate fals negative şi fals pozitive.

EXPLORAREA IMAGISTICĂ A CĂILOR BILIARE

Ecografia căilor biliare evidenţiază litiaza biliară, adenomiomatoza peretelui vezicular, neoplaziile, îngroşarea peretelui în colecistitele cronice şi edem în colecistita acută.

Colecistografia orală: bolnavul, pregătit cu un regim ce elimină alimentele fermentescibile, primeşte cu 12-14 ore înainte de examinare, deci în după-amiaza zilei precedente, 6-8 comprimate de razebil sau acid iopanoic; se efectuează radiografii înainte şi la 30, 60, 90 minute după administrarea prânzului colecistochinetic Boyden (două gălbenuşuri de ouă sau o ciocolată).

Colecistografia intravenoasă: injectare lentă a 2 fiole de pobilan sau biligrafin şi apoi trei radiografii (la 15-30 minute pentru coledoc, la 60 minute pentru opacefierea parţială a veziculei biliare, la 120 minute pentru opacefierea maximă a veziculei biliare).

Colangiocolecistografia prin perfuzie intravenoasă: aceeaşi cantitate de substanţă de contrast se administrează în 200 ml glucoză, în 60-120 minute.

Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică realizează opacefierea căilor biliare extra şi intrahepatice şi intrapancreatice, prin introducerea substanţei de contrast transendoscopic prin cateterizarea ampulei Vater în cursul endoscopiei digestive superioare.

SIMPTOMELE PRINCIPALELOR BOLI BILIARE

COLELITIAZA (LITIAZA BILIARĂ)

Reprezintă afecţiunea organică cea mai comună a tractului biliar şi interesează predominant persoanele de peste 50 de ani. Se întâlneşte în proporţie de 20% la femei şi 10% la bărbaţi (F/B = 2/1). Pe statistici necroptice, litiaza asimptomatică se întâlneşte în proporţie de 60% la femei şi 30% la bărbaţi. Este o boală caracteristică pentru Europa, cu frecvenţă crescătoare spre vest şi descrescătoare spre Orient. La indienii Pima din Arizona există o incidenţă crescută a litiazei pigmentare.

Bila conţine colesterol, pigmenţi biliari şi fosfolipide. În funcţie de modificarea concentraţiei acestora, pot lua naştere diverşi calculi:

- calculi pigmentari: mici, faţetaţi şi radiotransparenţi, asociaţi hemolizei cronice şi cirozei hepatice
- calculi de colesterol: mari, solitari, faţetaţi, radiotransparenţi.

Factori de risc: vârsta înaintată, sexul feminin, obezitatea, tratamentul cu contraceptive orale, unele hipolipemiante, afecţiuni ale ileonului terminal sau rezecţii intestinale întinse, ereditatea, grupa sangvină AII.

Estrogenii şi progesteronul cresc litogeneza bilei şi explică de ce litiaza este mai frecventă în cursul sarcinii şi după administrarea de contraceptive orale. Dieta bogată în colesterol şi săracă în fibre, ca şi hiperlipoproteinemia tip IV determină o bilă litogenă.

În afara hemolizei cronice, există şi alte situaţii patologice care favorizează apariţia litiazei biliare: deficienţa în imunoglobuline, hepatopatiile cronice, stricturile sau dilataţiile căilor biliare (boala Caroli), hernia hiatală, boala diverticulară, parazitoze, feocromocitomul.

Tabloul clinic poate fi diferit:

- asimptomatică, descoperită ecografic sau radiologic;
- dispepsie biliară, balonări, flatulenţă (asociere cu colon iritabil);
- colica biliară este sugestivă pentru apariţia complicaţiilor.

Complicaţii:

- colecistita, litiaza coledociană, colangita;
- fistule bilio-biliare, bilio-digestive, ileus biliar;
- hemobilie (fistule între vasele hepatice şi arborele biliar);
- carcinom de veziculă biliară.

COLECISTITA ACUTĂ

Etiologie:

- litiaza biliară;
- infecţia veziculei biliare cu floră intestinală (Escherichia coli, anaerobi);
- infecţie primară a veziculei biliare cu Salmonella tiphymurium;
- traumatisme, intervenţii chirurgicale pentru hernie, apendicită;
- după nutriţie parenterală prelungită;
- parazitoze;
- chimioterapie intraarterială pentru hepatom (5-fluorouracil).

Simptomatologia este reprezentată de durerile colicative, greaţă, vărsături, febră, frisoane, transpiraţii. La palpare se constată sensibilitate dureroasă în hipocondrul drept, cu schiţă de apărare musculară, manevra Murphy este pozitivă, uneori apare icterul.

Paraclinic:

- leucocitoză (10 000-15 000/mm3);
- bilirubina directă crescută în 20% din cazuri;
- radiografia pe gol: calculi radioopaci, aerobilie (fistule bilio-digestive), ansa destinsă (ansa santinelă) în pancreatita asociată;
- ecografia: vezicula biliară destinsă, cu pereţi îngroşaţi, litiază biliară cu calcul unic sau multipli;
- explorarea cu radioizotopi: depistarea obstrucţiei canalului cistic.

Complicații:

- gangrenarea peretelui colecistic (frisoane repetate, febră, alterarea rapidă a stării generale);
- perforația veziculei biliare:
  - acoperită: plastron colecistic (peritonită localizată);
  - în peritoneul liber: coleperitoneu, peritonită septică;
- empiem (colecistită purulentă);
- colecistită emfizematoasă (gangrenă gazoasă a peretelui colecistic);
- pancreatită acută;
- fistule bilio-biliare și bilio-digestive;
- abces intra, supra sau subhepatic;
- piemia portală: invadarea cu germeni a trunchiului port;
- insuficiență renală acută – colecistită uremigenă la vârstnic.

COLEDOCOLITIAZA

În aproximativ 10% din cazuri litiaza biliară se însoțește de litiază coledociană, putând fi una din suferințele postoperatorii.

Etiologie:

- stricturi de căi biliare;
- colangita sclerozantă primitivă;
- parazitoze;
- boala Caroli (dilatarea chistică secvențială a căilor biliare intrahepatice).

O parte din cazuri evoluează asimptomatic, iar restul au ca **simptome** și **semne** principale: icterul fluctuant ca intensitate datorită obstrucției biliare intermitente, semne de colangită cu febră, frisoane, durere în hipocondrul drept, hepatomegalie ce se reduce după ameliorarea inflamției. În 15% din cazuri, semnul Courvoisier-Terrier este fals pozitiv.

Investigații:

- leucocitoză cu neutrofilie, creșterea fosfatazei alcaline și a timpului de protrombină;
- se poate înregistra o creștere moderată a colesterolului și amilazelor prin suferința pancreatică conexă;
- examenul urinei relevă prezența bilirubinei și a sărurilor biliare și absența urobilinogenului;
- radiografia abdominală pe gol evidențiază calculii radioopaci: litiaza coledociană cu sau fără litiază biliară veziculară;
- ecografia este mai puțin utilă deoarece coledocul este greu de evidențiat;
- computertomografia vizualizează litiaza coledociană, stricturile coledociene, modificările sfincterului Oddi;

- colangiopancreatografia retrogradă transendoscopică vizualizează calculii coledocieni şi permite extracţia lor, după sfincterotomie Oddiană;
- colangiografia percutană.

Principalele **complicaţii** sunt colangita şi ciroza biliară secundară (apare în cazul litiazei coledociene neglijate).

COLECISTITA CRONICĂ NECALCULOASĂ este o entitate clinică uneori contestată, caracterizată din punct de vedere clinic prin simptomatologie algo-dispeptică de tip biliar.

Diagnosticul se bazează pe explorările imagistice (radiografie, ecografie, computertomografie) care evidenţiază absenţa calculilor dar cu îngroşarea pereţilor veziculei biliare şi pe excluderea altor afecţiuni ce dau simptomatologie dispeptică: ulcerul gatric şi duodenal, esofagita, gastrita, colonul iritabil, litiaza renală dreaptă, periviscerita.

CANCERUL FICATULUI ŞI CĂILOR BILIARE
I. CANCERUL HEPATIC

Reprezintă afecţiunea neoplazică majoră în Africa şi Asia de est.

Prin poziţia sa de filtru pentru sângele arterial şi venos portal, ficatul constituie sediul de elecţie pentru metastazele cancerelor, în special cele ce provin de la organele abdominale. Formaţiunile maligne înlocuitoare de spaţiu de la nivel hepatic pot fi:

- secundare: metastaze ale cancerelor de stomac, pancreas, colon, vezicula biliară şi căile biliare, plămân, sân, limfoame;
- primare, reprezentate în ordinea importanţei, de hepatom sau hepatocarcinom, carcinoamele colangiohepatocelulare şi sarcoame: angiosarcom, leiomiosarcom, fibrosarcom şi sarcoame mezenchimale.

Factorii de risc:

- infecţii cronice cu virus B, B şi D sau C;
- infecţia cu Clonorchissinensis sau Schistosoma mansoni;
- ciroza hepatică: boala Wilson, ciroza biliară primitivă, hemocromatoza (se malignizează în procent de 14%, moment în care apare eritrocitoza şi cresc valorile alfa$_1$-fetoproteinei)
- aflatoxinele (Aspergillus flavus) existente în unele alimente alterate;
- expunerea la dioxidul de thoriu;
- contraceptivele orale pot produce carcinom hepatocelular, adenoame, carcinom colangiocelular, hepatoblastoame şi angiosarcoame.

Simptomatologia iniţială este nespecifică: anorexie, astenie, pierdere în greutate, dureri abdominale.

Semne fizice:

- hepatomegalie nodulară, de consistență crescută;
- ascultarea frecăturii peritoneale, variabilă cu respirația, prin interesarea capsulei ficatului;
- suflu sistolic în regiunea matității hepatice;
- icterul poate semnifica afectarea anterioară a ficatului, invazia tumorală importantă a ficatului, obstrucția sau compresia unui conduct biliar important;
- ascita și coma hepatică în fazele avansate;
- ruptura tumorală poate genera hemoragii catastrofice intraperitoneale;
- semne clinice de feminizare;
- crize hipoglicemice;
- sindrom febril prelungit;
- adenopatii supraclaviculare sau abdominale.

Explorări paraclinice:

- anemie normocitară sau macrocitară;
- bilirubina crescută;
- creșterea fosfatazei alcaline și leucinaminopeptidazei;
- ASAT și ALAT moderat crescute;
- α_1-fetoproteina este crescută în peste 50% din cazuri (crește și în metastazele cancerelor testiculare și ovariene; valorile între 200-500 ng/dl sunt echivoce, fiind întâlnite și în hepatite și în hepatocarcinoame, dar valorile care depășesc 700 ng/dl sunt un argument foarte puternic pentru diagnosticul de hepatocarcinom;
- ecografia poate oferi imagini tipice;
- computertomografia cu substanță de contrast evidențiază caracterele tumorii, metastazele locale și la distanță, prinderea ganglionară;
- laparoscopia și puncția biopsie a tumorii, sub control laparoscopic, permit diagnosticul histologic;
- angiografia selectivă permite diferențierea hemangiomului benign de tumorile hepatice maligne;
- scintigrafia cu technețiu evidențiază tumora ca pe o zonă lacunară.

Carcinomul fibrolamelar este o formă histologică de hepatocarcinom, care se întâlnește mai frecvent la tineri cu vârsta între 18 și 35 de ani (media 26 de ani), în absența cirozei hepatice și a hepatitei cu virus B. Nivelul alfa$_1$-fetoproteinei nu este crescut, dar poate exista eozinofilie și creșterea neurolizinei 1. Tumora metastazează rar și are un prognostic mai bun.

Angiosarcomul este tumora hepatică malignă mezenchimală, apare cu frecvență mai mare la bărbați, în deceniul șase și șapte de viață. Este asociat cu expunerea la clorură de vinil, thoriu și steroizi anabolizanți.

Hepatoblastomul este cea mai frecventă tumoră hepatică a copilului (incidența maximă sub vârsta de 2 ani).

II. TUMORILE TRACTULUI BILIAR

Tumorile tractului biliar includ tumorile veziculei biliare, canalelor biliare extra și intrahepatice.

Tumorile benigne (papiloame, adenoame, fibroame și neurinoame) determină rareori obstrucție.

Tumorile maligne

CARCINOMUL BILIAR (DE VEZICULĂ BILIARĂ)

Este reprezentat de adenocarcinom (90%), carcinomul scuamos (9%) și carcinoid (1%). Cancerul vezicular apare la < 0,5% dintre colelitiaze, dar mai frecvent în colecistitele cronice și "vezicula de porțelan". Este asociat cu colita ulceroasă.

Simptomatologia este dominată de anorexie, scădere ponderală, greață, vărsături, icter obstructiv (rapid instalat și progresiv), dureri în hipocondrul drept, hepatomegalie, tumora veziculară dură, palpabilă.

Diagnosticul este susținut de ecografie, colangiopancreatografia endoscopică retrogradă, colangiografia percutană.

TUMORILE CĂILOR BILIARE EXTRAHEPATICE

Afecțiuni predispozante: colangita sclerozantă primitivă și colita ulceroasă.

Clinic: anorexie, diaree cu steatoree, scădere în greutate, durere în hipocondrul drept, icter progresiv, prurit.

Ampulomul vaterian este tumora situată în 1/3 distală a coledocului sau ampula propriu-zisă, caracterizată clinic prin sindrom de colestază, cu variații ale intensității icterului, steatoree, scădere în greutate, hemoragie digestivă, obstrucție a intestinului subțire, diabet, tromboză splenoportală, ascită.

TUMORILE CĂILOR BILIARE INTRAHEPATICE

Adenocarcinomul de căi biliare: situat la bifurcația canalului hepatic comun drept și stâng (tumora Klatskin).

Tablou clinic necaracteristic: astenie, anorexie, scădere în greutate, icter progresiv, prurit. Adenocarcinoamele situate pe unele dintre ramurile de deasupra bifurcației nu dau icter.

Explorări paraclinice:

- hiperbilirubinemie directă;
- creşteri ale fosfatazei alcaline, leucinaminopeptidazei, 5- nucleotidazei;
- TGO şi TGP moderat crescute;
- anemie, leucocitoză (angiocolită);
- imagistica: imagine tipică la colangiopancreatografia endoscopică retrogradă şi colangiopancreatografia transhepatică, computertomografie.

"It's true we don't have much money,
so what we have to do is think."
Professor Ernest Rutherford, the men
who split the atom

SEMIOLOGIA PANCREASULUI EXOCRIN

Denumit şi organul „Greta Garbo"al abdomenului, pancreasul are greutatea de 110 g, pancreasul endocrin cântărind numai 2g.

Pancreasul exocrin secretă zimogeni inactivi, eliminaţi în duoden în această formă, după care enterochinaza din mucoasa intestinală activează tripsinogenul la tripsină, iar aceasta activează celelalte enzime: chemotripsina, carboxipeptidaza, fosfolipaza A_2, elastaza.

Pancreasul endocrin conţine 5 tipuri de celule:

- A (α) secretă glucagon şi gastrină (20%);
- B (β) secretă insulină (80%);
- C (III) secretă gastrină;
- D (IV) secretă somatostatina;
- E secretă serotonină.

Pancreasul endocrin eliberează proinsulina, cu greutatea moleculară de 9000 daltoni, alcătuită din 86 aminoacizi, care va fi apoi clivată în insulină activă (greutatea moleculară 6000 daltoni) şi peptidul C (greutatea moleculară 8000 daltoni). Insulinemia are valori normale între 5-20 μU/ml, iar peptidul C I $\pm$0,25 pmol/L.

FOAIA DE OBSERVAŢIE ÎN AFECŢIUNILE PANCREASULUI

Datele de ordin general

Vârsta:

- la tineri sunt mai frecvente pancreatita acută, mucoviscidoza, malnutriţia;
- la adult pancreatita acută şi cronică, cancerul de pancreas.

Sexul:

- masculin: predomină pancreatita acută etanolică;
- feminin: predomină pancreatita acută de origine biliară.

Anamneza

Debutul şi istoricul bolii:

- în pancreatita acută frecvent debutul este declanşat de un prânz copios (alcool, carne, grăsimi, maioneză);
- în pancreatita cronică debutul este insidios, cu acutizări recurente;
- carcinomul de cap de pancreas: debut insidios.

Antecedente personale:

- parotidita epidemică;
- gripa;
- repetate viroze cu tropism pancreatic;
- febra tifoidă;
- septicemia;
- ulcerul gastric şi duodenal;
- diverticulii duodenali;
- litiaza biliară;
- hiperlipoproteinemiile tip I, III, IV, V;
- hiperparatiroidismul favorizează apariţia pancreatitei acute şi cronice.

Antecedente eredocolaterale: mucoviscidoza.

Condiţii de viaţă şi muncă:

- intoxicaţii cu plumb şi mercur;
- consumul de alcool şi grăsimi favorizează pancreatita acută.

Simptomatologia clinică se bazează pe două elemente majore:

- durerea ce apare în pancreatita acută şi cronică, cancerul de pancreas;
- dispepsia pancreatică:
  - modificarea apetitului: anorexie totală (pancreatita cronică, carcinomul pancreatic) sau selectivă (carne, grăsimi);
  - greaţă, balonări;
  - tulburări de tranzit: diaree cu scaune lucioase (pancreatita cronică), oprirea tranzitului (pancreatita acută).

Examenul obiectiv

Atitudinea caracteristică: cu trunchiul aplecat anterior şi comprimarea epigastrului în pancreatite şi cancerul de pancreas.

Tegumente şi mucoase:

- icter obstructiv în cancerul de cap de pancreas şi, uneori, în pancreatita acută;
- paloare în pancreatita cronică avansată şi cancerul pancreatic;
- melanodermie (pancreatita cronică, cancerul pancreatic).

Starea de nutriţie: obezitate în pancreatita acută şi emaciere în pancreatita cronică.

Examenul local

Inspecţia:

- bombarea regiunii epigastrice şi a hipocondrului stâng: pseudochist, meteorism în pancreatita acută;
- ascită (pancreatita acută şi cronică, cancerul pancreatic);
- echimoze: periombilical semnul Cullen şi pe flancuri semnul Gray-Turner.

Palparea:

- în mod normal pancreasul nu este palpabil;

- pancreasul este palpabil în hiperplazia nodulară şi tumori;
- metode:
  - Grott: bolnavul în decubit dorsal, cu gambele flectate, se poziţionează pe o pătură făcută sul şi plasată în regiunea lombară, realizându-se hiperextensia coloanei lombare, ceea ce scade contractura musculară abdominală şi apropie peretele posterior al cavităţii abdominale de cel anterior, pancreasul devenind accesibil palpării;
  - Mallet-Guy: bolnav în decubit lateral drept cu coapsele semiflectate pe abdomen (genunchii flectaţi), umărul stâng coborât anterior; mâna dreaptă a examinatorului se insinuează sub rebordul costal stâng; apare durerea, eventual cu decelarea formaţiunii corporeocaudale pancreatice;
- puncte dureroase: Mayo-Robson (costomuscular stâng – la unirea coastei a XII-a stângi cu masa sacro-lombară);
- punctele Desjardins: la 4-5 cm de ombilic, pe linia ombilicoaxilară dreaptă;
- zona pancreatico-coledociană Chauffard, delimitată de linia verticală xifo-ombilicală şi o linie oblică, reprezentată de bisectoarea unghiului dintre linia xifoombilicală şi orizontala prin ombilic, practic tot linia ombilico-axilară dreaptă;
- vezicula biliară destinsă (semnul Courvoisier-Terrier).

Percuţia:

- ileus în pancreatita acută: matitate alternând cu sonoritate "în tablă de şah";
- meteorism în pancreatita acută şi cronică;
- matitate deplasabilă pe flancuri: ascita din pancreatita acută, pancreatita cronică, cancerul de cap de pancreas cu metastaze peritoneale.

Ascultaţia: suflu sistolic în hipocondrul stâng şi zona Mayo-Robson în cancerul pancreatic.

Explorări paraclinice:

- cercetarea enzimelor pancreatice în sânge, urină, suc duodenal, materii fecale:
  - amilaza are valori normale mai mici de 220 UI/L sau 16 uW;
  - utilă în diagnosticul pancreatitei (60% are origine salivară);
  - creşte şi în afecţiuni nepancreatice (tumori ale glandelor salivare, perforaţia esofagului)
  - amilaza urinară şi raportul amilază/clearance creatinină sunt nespecifice;
  - lipaza are sensibilitate bună (70-85%) şi specificitate mare (99%) în pancreatita acută;
  - tripsina imunoreactivă creşte în pancreatita acută şi scade în pancreatita cronică;

- polipeptidul pancreatic creşte în pancreatita acută şi scade în pancreatita cronică;
- α_1-fetoproteina, antigenul carcinoembrionar, antigenul oncofetal pancreatic sunt crescute în cancerul pancreatic;

➢ determinări în sucul pancreatic, după cateterismul endoscopic al wirsungului:
- volumul secreţiei pancreatice scade în majoritatea bolilor pancreasului (excepţie face sindromul Schwachmann sau lipomatoza pancreatică: afectarea pancreasului exocrin însoţită de disfuncţia măduvei osoase);
- în cancerul pancreatic cresc albuminele, Ig G şi Ig A;
- lactoferina creşte în pancreatita cronică şi scade în cancerul pancreatic;
- citologia sucului pancreatic este utilă în cancerul pancreatic;

➢ examenul coprologic pune în evidenţă:
- steatoreea (> 5g/24h) are valoare relativă;
- chemotripsina (<40 ng/g materii fecale în pancreatita cronică);

➢ teste urinare:
- amilazuria;
- scăderea indicanului urinar;
- raportul amilazurie/clearance creatinină creşte în pancreatita acută.

PANCREATITA ACUTĂ

Este afecţiunea determinată de inflamaţia acută a pancreasului, produsă de activarea enzimelor în interiorul glandei, cu penetrarea lor în organele vecine şi în circulaţie.

În pancreatita acută edematoasă inflamaţia este limitată la pancreas.

Pancreatita acută necrotizantă este forma extensivă, gravă, ce determină penetrarea enzimelor în circulaţie, cu apariţia suferinţei acute multiorgan (MOSF - Multiple Organ System Failure), exprimată prin insuficienţă cardiacă, insuficienţă renală, insuficienţă respiratorie acută, insuficienţă hepatică, tulburări de coagulare.

Cauzele pancreatitei acute:

➢ litiaza biliară şi etilismul realizează împreună 80% din cazuri;
➢ postoperator şi posttraumatic;
➢ infecţioase (virale, bacteriene, parazitare);
➢ metabolice: hipertrigliceridemia peste 1000 mg%, creşterea apolipoproteinei C II, hipercalcemia, insuficienţa renală cronică, diabetul zaharat;

- medicamentoase: diuretice, antiinflamatoare nesteroidiene, tetraciclină, contraceptive;
- toxice: alcool metilic, organofosforate, venin de scorpion, şarpe;
- vasculare: lupus eritematos sistemic, poliarterita nodoasă, hipertensiunea arterială malignă, embolizări ateromatoase;
- digestive: ulcer duodenal, fibroza chistică, pancreas divisum, anular, boala Crohn;
- ereditare;
- idiopatice (10-15%).

Patogenie şi fiziopatologie

Mecanismul patogenic este iniţiat de activarea tripsinei intrapancreatic, urmată de activarea intrapancreatică a chemotripsinei, carboxipeptidazei, fosfolipazei A_2, elastazei.

Enzimele şi kininelc pătrunse în circulaţie sunt responsabile de apariţia pleureziei, sindromului de detresă respiratorie, pericarditei, artritei, necrozei aseptice epifizare, encefalopatiei pancreatice, coagulării intravasculare diseminate, insuficienţei renale acute şi insuficienţei cardiace, hiperglicemiei şi hipocalcemiei.

Sindromul clinic:

- durerea abdominală:
  - prezentă în 95-100% din cazuri;
  - ajunge la intensitate maximă în 30 minute, se menţine ore şi zile fără ameliorare, nu este calmată de antalgice;
  - localizată în epigastru şi periombilical, iradiază în hipocondrul stâng, baza hemitoracelui stâng (T_{12}-L_1), umărul stâng;
  - iniţial epigastrică, se deplasează spre fosa iliacă dreaptă şi stângă;
  - se accentuează în decubit dorsal şi la respiraţie profundă;
  - calmată în poziţie şezândă, în antcflexia trunchiului şi în decubit lateral stâng;
- greaţa şi vărsăturile, prezente în 80% din cazuri, persistă 24 ore şi peste, nu calmează durerea;
- anxietate şi hiperdiaforeză;
- febra, cu valori întrc 37,5-38,5°C, în prima săptămână de origine necrotică, în săptămâna 2-3 datorată suprainfecţiei.

Examenul obiectiv

Mărirea de volum a abdomenului apare în cursul ileusului dinamic.

Durerea spontană poate evolua asociată cu sensibilitate la palpare, până la apărare în abdomenul superior.

Semnul Gray-Turner (evident pe flancuri) şi semnul Cullen (periombilical) indică apariţia hemoperitoneului.

Ascita pancreatică:

- are ca mecanism ruptura canalului pancreatic, fisurarea pseudochisturilor, fuzarea în peritoneu a exsudatului pancreatic;
- este un exsudat (proteine >3g/L) cu aspect de "supă de găină", hemoragic, „spălătură de carne", "zeamă de prune" tulbure, indicând un prognostic sever.

Icterul obstructiv este determinat de edemul capului pancreatic sau calculi coledocieni.

Nodulii cutanați sunt expresia paniculitei necrozante.

Artrita este frecventă la nivelul articulațiilor mari.

Pneumonia și pleurezia pancreatică însoțesc celelalte manifestări de organ.

Șocul apare în 30-40% dintre cazuri, însoțește pancreatita necrotizantă și hemoragică și are drept cauze sechestrarea lichidelor în spațiul III, vărsăturile, eliberarea de kinine și prostaglandine sau factor depresor miocardic pancreatic.

Tablou paraclinic

Umoral-biochimic:

- crește amilaza serică de peste 3 ori normalul (valori normale 25-180 U/L);
- scăderea se produce în 3-7 zile (isoamilaza pancreatică P reprezintă 35-45%, isoamilaza salivară S reprezintă 55- 65%);
- creșterea trigliceridelor produce o falsă scădere a valorilor amilazemiei;
- lipaza este crescută (normal 10-140 U/L), mai sensibilă și mai specifică decât amilaza;
- imunoreactivitatea serică a tripsinei este crescută;
- leucocitoză cu valori de 12.000-15.000 până la 50.000/mm3;
- hemoconcentrație: hematocrit de 50-55%;
- anemie prin pierderi și hemoliză;
- glicemie crescută;
- hipocalcemie;
- creșterea bilirubinei;
- creșteri ale transaminazelor, gama-glutamiltranspeptidazei și fosfatazei alcaline;
- prezența methemalbuminei prin fixarea hematinei pe albumină;
- hipoxemie ($PaO_2 \leq 80mmHg$).

Electrocardiograma se prezintă cu subdenivelare de segment ST și unde T negative în derivațiile inferioare.

Explorarea imagistică:

Ecografia:

- creșteri ale diametrului antero-posterior al pancreasului peste 30 mm, cu edem al glandei;
- colecție peripancreatică;
- litiaza biliară colecistică, coledociană;
- dilatarea ductelor pancreatice peste 2 mm;
- calcificări și pseudochisturi pancreatice;

- metoda are o sensibilitate de 67% şi o specificitate de 100%;
- inconveniente: mărirea glandei apare mai târziu după debut, evaluarea este îngreunată de gazele intraintestinale.

Radiografia simplă:

- expresia ileusului localizat este ansa santinelă;
- colonul transvers cu aspect retezat;
- ileusul generalizat conferă aspectul de "tuburi de orgă";
- mase tumorale (pseudochist sau flegmon);
- bule aerice intraperitoneale în infecţia cu germeni gazogeni;
- calculi biliari, calcificări intrapancreatice;

Examenul baritat:

- mărirea spaţiului retrogastric;
- coborârea colonului transvers;
- lărgirea potcoavei duodenale prin inflamaţie, abces, pseudochist.

Computertomografia:

- creşterea dimensiunilor pancreasului;
- se evidenţiază pseudochisturi şi colecţii lichidiene;
- creşterea diametrului ductului pancreatic la peste 4 mm în capul pancreasului şi peste 2 mm în corpul pancreasului.

Colangiopancreatografia endoscopică retrogradă poate contribui la precizarea cauzei pancreatitei acute:

- calcul în ampula Vater;
- stricturi ductale;
- coledococel;
- tumori pancreatice.

Biopsia pancreatică percutanată ghidată ecografic sau computertomografic contribuie la diferenţierea maselor neoplazice sau inflamatorii.

Evoluţie şi complicaţii:

- 75-90% din pancreatitele acute edematoase evoluează favorabil (mortalitate 3-5%);
- 25-10% din pancreatitele acute necrotizante au evoluţie severă (mortalitate 30-90%).

Criteriile Ranson pentru definirea pancreatitei acute severe:

- la internare:
  - vârsta > 55 ani;
  - leucocitoză > 16 000/mm3;
  - glicemia > 200 mg%;
  - lacticdehidrogenaza > 350 UI/L;
  - ASAT > 250 U/L;

- în primele 48 de ore:
  - scăderea hematocritului cu peste 10%;
  - creşterea azotului ureic sangvin cu mai mult de 5mg/100 ml;
  - calciu < 8 mg/dl;
  - presiunea oxigenului sub 60 mmHg;
  - deficit de baze > 4 mEq;
  - sechestrarea de lichid mai mare de 6 litri.

Complicaţii locale:

- flegmonul pancreatic;
- abcesul pancreatic;
- pseudochistul;
- hemoragia digestivă;
- ascita pancreatică;
- icterul obstructiv;
- colangita.

Complicaţii sistemice:

- pleuropulmonare: pleurezie masivă, sindrom de detresă respiratorie;
- cardiovasculare: hipotensiune arterială, şoc, pericardită, insuficienţă cardiacă;
- hematologice: coagularea intravasculară diseminată;
- renale: necroza tubulară acută;
- metabolice: hiperglicemia, hipertrigliceridemia, scăderea pH-ului, hipocalcemia şi hipomagnezemia;
- encefalopatia;
- retinopatie: necroza grasă la distanţă.

PANCREATITA CRONICĂ

Pancreatita cronică este afecţiunea determinată de inflamaţia cronică a pancreasului, care determină scleroză progresivă şi episoade recurente acute, caracterizate prin durere şi malabsorbţie.

Etiologie:

- etilismul cronic;
- hipertrigliceridemia;
- hipercalcemia;
- hemocromatoza;
- fibroza chistică;
- forma ereditară, cu transmitere autozomal recesivă, însoţită de aminoacidurie;
- sindromul Ehlers Danlos;
- sindromul Schwachman.

Clasificare morfologică:

- pancreatita cronică cu scleroză neregulată, distrucție și pierdere de glande acinare exocrine, cu evoluție focală, segmentară sau difuză;
- pancreatita cronică obstructivă evoluează cu dilatații ductale și atrofie difuză.

Simptomatologie:

- durere în etajul superior abdominal;
- steatoree;
- scădere ponderală;
- sindrom carențial;
- poliurie și polidipsie - diabet secundar.

Explorări paraclinice:

- creșterea fosfatazei alcaline;
- steatoree (> 9,5g% grăsimi fecale);
- testul la bentiromidă pozitiv (acid benzoyl-tyrosyl-p-aminobenzoic, rezultat din cuplarea acidului paraaminobenzoic-PABA cu un peptid sintetic): în mod normal, după ingestie, chemotripsina desface legătura dintre peptid și PABA, iar PABA se reabsoarbe; în pancreatita cronică, excreția în urină a PABA este redusă prin scăderea chemotripsinei și absența scindării bentiromidei;
- testul de excreție urinară a D-xylozei este normal;
- testul de toleranță la glucoză este anormal în peste 50% dintre cazuri;
- testul de stimulare la secretină este anormal.

Teste imagistice:

- radiologic se pot observa calcificări pancreatice în 30-60% din cazuri;
- ultrasonografia și computertomografia evidențiază pseudochiști și dilatarea ductului pancreatic;
- colangiopancreatografia endoscopică retrogradă: dilatare neregulată a ductului pancreatic principal și amputarea ramificațiilor.

Complicații:

- malabsorbția vitaminei B_{12} prin imposibilitatea de clivarea a vitaminei B_{12} de pe proteinele transportoare (în 40% din cazuri în pancreatita cronică etanolică și 100% în fibroza chistică);
- scăderea toleranței la glucoză sau diabet zaharat;
- retinopatie;
- carența de vitamină A și zinc;
- hemoragie gastrointestinală;
- icter;
- necroza adipocitară subcutanată;
- dureri osoase;
- risc crescut de carcinom pancreatic.

CARCINOMUL PANCREATIC

Carcinomul pancreatic reprezintă a 5-a cauză de deces prin cancer în USA.

Etiologie şi factori de risc:

- este mai frecvent la bărbaţi (B/F - 1,5/1);
- de trei ori mai frecvent la fumători;
- pancreatita cronică;
- diabetul zaharat;
- etilismul cronic.

Localizarea cea mai frecventă este la nivelul capului pancreatic (70%). 20% la corpul şi 10% la coada pancreasului. Peste 90% sunt adenocarcinoame ductale.

Simptomatologie clinică:

- debut insidios;
- anorexie, greaţă, vărsături, steatoree;
- scădere ponderală;
- durere abdominală, cu iradiere postcrioară, calmată de anteflexie; hiperextensia coloanei lombare (manevra Grott) creşte durerea din cancerul pancreatic;
- icter obstructiv, mai frecvent în cancerul de cap de pancreas;
- hemoragie gastro-intestinală;
- semnul Courvoisier –Terrier;
- hepatomegalie;
- tromboflebită migratorie;
- sindroame neuropsihice;
- poliartrită şi noduli cutanaţi.

Explorări paraclinice:

- ultrasonografia are sensibilitate de 75% pentru leziuni de peste 2 cm;
- computertomografia poate ajunge la peste 80% sensibilitate;
- colangiopancreatografia endoscopică retrogradă are o sensibilitate de 95% şi o specificitate de 90%, evidenţiază blocarea wirsungului, devierea de către formaţiunea tumorală;
- depistarea markerilor tumorali: antigenul carcinoembrionar (CEA), CA 19-9;
- biopsia pancreatică percutană sub ghidaj ecografic sau computertomografic.

Complicaţii:

- invazia duodenală produce hemoragie sau obstrucţie cu semne de ocluzie înaltă;
- tromboza venei porte produce splenomegalie şi varice gastrice;
- diabet zaharat secundar.

ABDOMENUL ACUT

Abdomenul acut include durerile abdominale severe, de apariție bruscă, generate de suferința viscerelor, fiind în majoritatea situațiilor urgențe chirurgicale.

Durerea abdominală, simptomul major al abdomenului acut, poate fi de trei tipuri:

- durere viscerală ce se dezvoltă consecutiv tracțiunii, distensiei, torsiunii sau inflamației, are caracter de sfâșiere, arsură sau crampă;
- durere somatică provenind de la peretele abdominal, peritoneul parietal, rădăcina mezenterului sau diafragm; are intensitate mai mare și este mai bine localizată decât durerea viscerală;
- durerea proiectată sau reflectată este percepută la distanță pe același dermatom sau neurosegment; localizarea durerii este precisă, asemănătoare cu durerea somatică.

Modalitățile de debut ale durerii permit orientarea diagnosticului. Durerile severe, instalate brutal, caracterizează:

- ulcerul gastric și duodenal perforat;
- ruptura unui viscer;
- sarcina ectopică ruptă;
- anevrismul disecant de aortă abdominală.

Apariția progresivă a durerii este indicativă pentru perforația intestinală, obstrucția intestinală, colecistita și pancreatita acută, diverticulita, abcesele viscerale.

Un semn important care se asociază este vărsătura. Relația temporală între vărsătură și durere ne permite să diferențiem cazurile ce beneficiază de tratament medical, la care vărsătura precede durerea, de cazurile ce vor fi tratate chirurgical, caracterizate prin precesiunea durerii asupra vărsăturii.

Vărsăturile au caracter incoercibil în pancreatita acută și sindromul ocluziv. În ocluzia avansată vărsăturile capată caracter fecaloid, datorită invadării lichidului digestiv superior cu floră colonică.

Vărsăturile sangvinolente indică o leziune sângerândă situată deasupra unghiului duodeno-jejunal Treitz.

Indicii anamnestice

Antecedentele de boală ulceroasă, pancreatită, porfirie cutanată tardivă, intervenții chirurgicale, diabet, obezitate, consum cronic de alcool, ileită, colită ulcerohemoragică, pot orienta diagnosticul către o perforație a ulcerului, pancreatită acută, colecistită acută, sindrom aderențial ce determină ocluzie, megacolon toxic.

Examenul fizic

Febra sau subfebrilitatea indică inflamația sau infecția viscerelor abdominale. Frisoanele care însoțesc febra sunt sugestive pentru o infecție severă: apen-

dicită acută gangrenoasă, colecistită acută gangrenoasă, infarct mezenteric, abces hepatic sau splenic.

Tahicardia este un semn tipic pentru abdomenul acut.

Hipotensiunea şi şocul însoţesc perforaţia viscerelor, pancreatita acută necrotico-hemoragică şi infecţiile severe.

În peritonita acută bolnavul preferă decubitul dorsal cu genunchii flectaţi. Respiraţia abdominală este absentă, peretele abdominal devenind imobil în cursul inspirului şi expirului.

Pentru bolnavii cu pancreatită acută poziţia de flexie anterioară a capului şi trunchiului pe abdomen este preferată (poziţia de fetus).

Bolnavii cu durere colicativă nu găsesc o poziţie antalgică.

Examenul abdomenului

Abdomenul este destins în prezenţa ascitei şi a ocluziei intestinale. Este destins asimetric în volvusul de colon. În ocluzie se observă peristaltica accentuată a anselor.

Echimozele în flancuri (semnul Grey-Turner) şi periombilicale (semnul Cullen) sunt indicative de pancreatită acută necrotico-hemoragică şi pentru sarcină ectopică ruptă.

Palparea abdomenului arată hiperestezia cutanată, contractura musculară localizată sau generalizată, iniţial cu apărare şi apoi cu contractură fermă („abdomen de lemn").

Compresiunea progresivă a abdomenului cu retragerea bruscă a mâinii provoacă o durere vie în inflamaţia peritoneală. Durerea apărută în fosa iliacă dreaptă la compresia fosei iliace stângi se pozitivează în peritonită şi apendicită (semnul Rowsig).

La persoanele în vârstă, diabetici, etilici cronici sau bolnavi gravi semnele de peritonită pot fi atenuate sau lipsesc.

Palparea blândă şi cu răbdare a abdomenului permite evidenţierea unor mase cu aspect tumoral, generate de peritonita localizată din apendicită sau colecistită, piosalpinx, boala Crohn sau anevrismul de aortă.

În ocluzia intestinală, volvusul de colon şi în megacolonul toxic se constată hipersonoritate timpanică, alternând cu matitate.

La ascultaţia abdomenului, în obstrucţia intestinală hiperperistaltica se însoţeşte de zgomote hidroaerice la sediul obstrucţiei. Absenţa zgomotelor intestinale se întâlneşte asociată hipoperistaltismului sau aperistaltismului în ileusul intestinal ce apare în peritonite, tulburări electrolitice, inflamaţii severe, pancreatită, ocluzie neglijată, megacolon toxic.

Tuşeul rectal şi vaginal vor completa examenul fizic obligatoriu, evidenţiind sensibilitatea fundurilor de sac peritoneale, prezenţa maselor tumorale, abceselor, sarcinii ectopice.

Evaluarea imagistică

Ecografia abdominală constituie o metodă neinvazivă şi de evidentă utilitate în stabilirea diagnosticului de abdomen acut şi etiologiei acestuia.

Ulcerul perforat determină apariţia epanşamentului lichidian peritoneal vizibil în spaţiul parieto-colic.

În colecistita acută examinarea de urgenţă evidenţiază mărirea de volum în obstrucţia cisticului sau coledocului, îngroşarea peretelui datorită edemului inflamator, cu aspect de dublu contur, prezenţa calculilor în interiorul veziculei biliare la 90% din cazuri.

Hematoamele splenice apar ca leziuni focale transonice sau lichidiene. În infarctul splenic imaginea hipoecogenă este triunghiulară, cu baza la periferie. Abcesul splenic poate apare ca o zonă hipoecogenă sau hiperecogenă în interiorul splinei.

În pancreatita acută pancreasul este mărit de volum şi edematiat, cu zone transonice de necroză; în faza de stare pancreasul devine o masă hipoecogenă cu contur estompat, neregulat.

În sarcina extrauterină se identifică ecografic o masă parauterină cu structură neomogenă şi prezenţa de lichid intraperitoneal în Douglas.

Examenul radiologic al abdomenului pe gol evidenţiază prezenţa lichidului în cavitatea peritoneală, ce se dispune subdiafragmatic (între ficat şi diafragm ca o lunulă transparentă) în perforaţiile stomacului şi intestinului.

În ocluzie apar imagini tipice de tuburi de orgă ale anselor dilatate, ca şi imagini hidroaerice etajate.

Pot fi vizualizaţi calculii radioopaci din colelitiază şi nefrolitiază, calcificările pancreatice, caracteristice pancreatitei cronice alcoolice, prezenţa apendicoliţilor în apendicită, ca şi calcificările aortice în anevrismul aortei abdominale.

Radiografia toracică este necesară pentru excluderea pneumoniei, pneumotoraxului, emboliei pulmonare, anevrismului disecant al aortei toracice, cât şi a pneumoperitoneului.

Explorarea cu substanţă de contrast (irigografia, angiografia, computertomografia şi explorarea radioizotopică) sunt uneori necesare.

Analizele de laborator:

- analiza de urină utilă pentru testul de sarcină la femeia la vârsta fertilităţii, evidenţierea piuriei în pielonefrita acută, hematuriei în litiaza renală;
- hemoglobina şi hematocritul ca parametri pentru aprecierea severităţii unei sângerări; nu scad imediat după episodul sângerării acute;
- leucograma este utilă pentru aprecierea severităţii unui proces inflamator sau infecţios;
- amilaza serică creşte în pancreatita acută dar şi în alte condiţii ca ulcerul perforat, infarctul mezenteric, boli ale glandelor salivare, sarcina ectopică ruptă;
- lipaza serică creşte specific în pancreatita acută;

- enzimele de hepatocitoliză (ASAT, ALAT, OCT) ca şi cele de colestază (FA, gama-GT) şi bilirubina cresc în afecţiunile hepatice şi ale căilor biliare;
- timpul de protrombină şi timpul parţial de tromboplastină vor fi modificate în sângerările varicelor esofagiene ale cirozei.

Electrocardiograma va fi practicată pentru a exclude un eventual infarct inferior cu simptomatologie abdominală.

Paracenteza poate depista prezenţa lichidului în abdomenul acut. Lichidul hemoragic se întâlneşte în pancreatita acută, infarctul mezenteric, ruptura splinei sau ficatului.

Ascita infectată va prezenta un număr crescut de leucocite/mm^3 şi culturi pozitive pentru bacterii.

Laparoscopia diagnostică este utilizată pentru avantajul explorării cavităţii peritoneale şi posibilităţilor de intervenţie terapeutică cu riscuri minime.

"There is no authority except facts. These are obtained by accurate observation. Deductions are to be made only from facts."
Hipocrates

SEMIOLOGIA BOLILOR METABOLICE

SEMIOLOGIA PANCREASULUI ENDOCRIN
DIABETUL ZAHARAT

Diabetul zaharat este un sindrom metabolic plurietiologic, cu expresie clinică variată, al cărui element definitoriu este hiperglicemia, determinată de carența relativă sau absolută de insulină. Criteriile actuale de diagnostic iau în considerare glicemia à jeun de peste 7 mmol/L (126 mg%) sau glicemia la 2 ore de la începerea testului de toleranță orală la glucoză, sau în orice moment, peste 11,1 mmol/L (200 mg%).

Clasificarea diabetului zaharat şi a altor categorii de intoleranţă la glucoză (OMS, 1995)

Clase clinice:

1. **diabetul zaharat:**
   - diabetul zaharat insulinodependent;
   - diabetul zaharat noninsulinodependent obez şi nonobez;
   - diabetul zaharat asociat malnutriţiei;
   - diabetul zaharat asociat cu diferite stări şi sindroame;
2. **scăderea toleranţei la glucoză:**
   - cu obezitate;
   - fără obezitate;
   - asociată cu unele stări şi sindroame;
3. **diabetul zaharat gestaţional.**

Clase cu risc statistic crescut:

- anomalie prealabilă a toleranţei la glucoză;
- anomalie potenţială a toleranţei la glucoză: testele de toleranţă orală şi intravenoasă la glucoză sunt normale, dar este prezentă ereditatea diabetică, obezitatea, femei cu feţi macrosomi.

Etiopatogenie

Diabetul zaharat insulinodependent (tip 1):

1) predispoziţia genetică:
- asocierea cu boli generale:
  - pancreatita recidivantă ereditară;
  - mucoviscidoza;
  - hemocromatoza;
  - ataxia Friedreich;
- agregarea familială (risc 0,4% în populaţia generală şi 5% la cei cu rude diabetice);
- studiul gemenilor: 30-50% concordanţă la monozigoţi;
- asocierea între diabetul zaharat insulinodependent şi genele HLA ce conferă susceptibilitate:
  - DR3 şi DR4 cresc riscul de 40 de ori;
  - DR3, DR4 şi DQ cresc riscul de 72 de ori;

2) autoimunitatea:
- asocierea cu boli autoimune: tiroidita Hashimoto, boala Basedow, mixedem;
- modele animale: diabetul zaharat al şobolanului alb BB (60%);
- histopatologic, insulita este leziunea specifică diabetului insulinodependent, în producerea ei fiind implicate celule ca limfocite B, T, T citotoxice, T supresor, T killer;
- autoanticorpi anticitoplasma celulelor insulare (ICA): la debut 90%, după care scad; au rol predictiv în diabetul zaharat insulinodependent;
- anticorpi anti celule insulare fixatori de complement (CF-ICA);
- anticorpi anti GAD (anti decarboxilaza acidului glutamic): au rol predictiv pentru apariţia diabetului zaharat insulinodependent, mai mare decât al ICA şi IAA;
- anticorpi antiinsulinici (IAA): sunt asociaţi cu vârsta tânără şi debutul diabetului zaharat insulinodependent;
- imunitatea celulară este probată de inhibarea migrării macrofagelor în prezenţa antigenelor pancreatice;

3) factorii de mediu: virusuri (rubeolic, Coxsackie B).

Diabetul zaharat noninsulinodependent (tip 2):

1. insuficienţa secreţiei de insulină: manifestată atât în faza I (1-2 minute de la injecţia intravenoasă de glucoză) cât şi în faza II (după 60-120 minute);
2. insulinorezistenţa:
- defectul celulelor ţintă;
- creşterea antagoniştilor circulanţi;
- secreţie insulinică anormală sau hiperproinsulinemie;
3. exagerarea producţiei hepatice de glucoză:

- prin scăderea acțiunii insulinei la nivel hepatic, nu mai este inhibată glicogenoliza;
- hiperglucagonemia;
- stimularea gluconeogenezei.

Tablou clinic:

- polidipsie: sete imperioasă, cu senzația de uscăciune a gurii;
- polifagie: mai ales în diabetul zaharat insulinodependent, urmată de scădere ponderală;
- poliurie: diureza > 2000 ml;
- scădere ponderală;
- astenie fizică, intelectuală și sexuală;
- semne ale complicațiilor infecțioase și degenerative: gangrenă, retinopatie, neuropatie, parodontopatii.

Examene de laborator:

- glicemia à jeun ≥ 126 mg% (7 mmol/L);
- glicemia în orice moment ≥ 200 mg% (11,1 mmol/L);
- glicozuria: prezentă numai în diabetul zaharat dezechilibrat;
- cetonurie: în diabetul zaharat decompensat, când poate scădea și bicarbonatul plasmatic < 22 mEq/L.

Complicații

Acute:

1. metabolice:

- cetoacidoza diabetică (hiperglicemie, cetoză, acidoză):
  - incipientă: poliurie, polidipsie, astenie, halenă de acetonă (glicemie > 250 mg%, pH > 7,35, cetonurie);
  - moderată: hiperglicemie, pH între 7,35-7,31;
  - avansată: semne de deshidratare, hipotensiune arterială, respirație Kussmaul (pH≤7,3
  -), greață, vărsături, pseudoabdomen acut (glicemie > 500 mg%, pH între 7,30-7,20 sau mai mic, rezerva alcalină 15-19 mEq/L);
  - severă: adinamie, pH ≤ 7,20, rezerva alcalină ≤ 10 mEq/L, comă, deshidratare, glicozurie, cetonurie;
- acidoza lactică: lactat > 4 mmol/L (valori normale 0,7-1,2), pH arterial < 7,35, gaura anionică crescută ≥ 20 mEq/L [normal (Na + K) – (Cl + HCO3) = 8-16 mEq/L];
- coma hiperosmolară: glicemie ≥ 600 mg%, osmolaritate > 350 mOsm/L, HCO_3 ≥ 20 mEq/L, pH ≥ 7,3, absența cetonuriei, comă;

2. infecțioase: cutanate, mucoase, urinare, respiratorii, osoase.

Cronice:

- infecţioase: orice sediu;
- degenerative:
  - angiopatie (micro şi macroangiopatie);
  - neuropatie (somatică şi vegetativă) periferică şi centrală;
  - piciorul diabetic Charcot;
  - cataractă, glaucom;
  - parodontopatie;
  - cardiomiopatia diabetică;
  - necrobioza lipoidică;
  - lipodistrofia insulinică localizată;
  - sindromul Mauriac: observat în trecut la copii cu diabet sever, instabil, ce asociază hepatomegalie, nanism şi obezitate localizată în partea superioară a corpului;
  - sindromul Nobécourt: caracteristic diabetului grav, instabil, al copilului tratat cu insulină, asociind nanism hipofizar cu infantilism genital şi hepatomegalie prin supraâncărcare glicogenică, dar fără obezitate.

SINDROMUL HIPOGLICEMIC

Hipoglicemia este definită prin scăderea valorii glicemiei din sângele arterial sub 50 mg% (2,2 mmol/L), însoţită de simptomatologia caracteristică neuroglicopenică şi urmată de eliberarea hormonilor de contrareglare.

Etiopatogenic, hipoglicemiile apar ori de câte ori captarea tisulară a glucozei depăşeşte cantitatea adusă în circulaţie de către ficat şi intestin:

- nivelele crescute de insulină rezultate din secreţia tumorilor insulare (insulinoame şi nesidioblastoame);
- secreţia unei substanţe insulin-like (insulin-like growth factor II – IGP II) în sindroamele paraneoplazice;
- deficitul de hormoni de contrareglare (hormonul de creştere, hormonii tiroidieni, hormonii corticosuprarenalieni);
- afecţiunile hepatice severe;
- exerciţiul fizic intens, capabil să inducă captarea accentuată a glucozei;
- postul prelungit ce provoacă depleţia ficatului în glicogen;
- hipoglicemiile de cauză imună, produse prin anticorpi antiinsulină sau antireceptori de insulină;
- hipoglicemiile induse de medicamente;
- hipoglicemiile reactive;

- consecutiv ingestiei de leucină, fructoză sau galactoză, prin hipersensibilitate la leucină, intoleranță la fructoză și galactozemie;
- hipoglicemiile funcționale, 75% idiopatice, posibil induse de hipertonia vago-parasimpatică.

Insulinoamele sunt tumori cu celule beta pancreatice, în majoritate (85%) benigne, de dimensiuni reduse, de câțiva milimetri în diametru, ce pot coexista cu tumorile paratiroidine și hipofizare, în cadrul neoplaziei multiple endocrine (MEN) tip I. Aproximativ 15% din insulinoame sunt maligne, metastazând în ficat și generând hipoglicemii foarte severe.

Hiperplazia difuză a celulelor beta, denumită nesidioblastoză, apare la nou-născuți și copii, fiind generatoare de hipoglicemii severe.

Tumorile mezenchimale voluminoase, dezvoltate retroperitoneal, ca și sarcoamele pleurale determină hipoglicemii severe prin secreția de molecule insulin-like (IGP II).

Secreția deficitară în hormoni de contrareglare în hipopituitarism (deficit în STH, ACTH și TSH), maladia Addison, hiperplazia congenitală a suprarenalelor (deficit în 21-hidroxilază) și hipotiroidismul determină sindroame hipoglicemice de severitate diferită.

Afectarea hepatică severă ce apare în hepatopatia alcoolică, necroza hepatică acută de sarcină sau datorită acțiunii toxice a paracetamolului, determină scăderea dramatică a debitului glucozat hepatic. Același efect este produs de către bolile genetice caracterizate prin stocarea exagerată a glicogenului în ficat, sau în intoleranța ereditară la fructoză și hipersensibilitatea la leucină.

Hipoglicemiile organice induse de droguri și toxine apar consecutiv administrării insulinei, preparatelor sulfonilureice, pentamidinei, salicilatului în doze crescute la copil sau după consumul unor fructe tropicale.

Hipoglicemiile reactive apar la bolnavi ce au suferit intervenții chirurgicale pe stomac sau intestin și se instalează postprandial, cauza fiind o secreție excedentară de insulină, stimulată de secretina eliberată de enterocite, care durează mai mult decât absorbția glucozei de la nivel intestinal.

Hipoglicemia autoimună este produsă de autoanticorpii ce se leagă de receptorul insulinic, pe care-l activează.

Foamea și exercițiul fizic trebuie să fie de durată pentru a provoca hipoglicemie.

Hipoglicemiile funcționale sau idiopatice se instalează precoce după masă și nivelele glicemiei sunt normale atât după post, cât și după un prânz test (prânzul Conn, administrat timp de 3 zile consecutiv, alcătuit din 50 g glucide, 50 g lipide și 80 g proteine).

Tablou clinic

Simptome: anxietate, ameţeli, senzaţie de căldură, parestezii ale buzelor, greaţă, palpitaţii, oboseală, confuzie, dificultăţi de concentrare şi de vorbire, cefalee, foame, vedere încețoşată.

Semne: sudoraţie intensă, tremurături, tahicardie, uneori bradicardie, creşterea presiunii de puls, pupile dilatate, comportament bizar (veselie exagerată sau depresie, iritabilitate), diplopie, pierderea cunoştinţei, contracturi tonico-clonice, hemiplegie, semnul Babinski bilateral, comă.

Hipoglicemia cronică poate determina manifestări neuropsihice severe, bolnavii fiind suspectaţi de afecţiuni psihiatrice şi internaţi astfel în unităţi de profil. Administrarea de glucoză intravenos determină imediat dispariţia tulburărilor psihice.

Investigaţia sindroamelor hipoglicemice

Pentru diagnosticul sindromului hipoglicemic sunt necesare următoarele elemente:

- anamnestice:
  - hipoglicemiile apărute à jeun sau după post sunt de origine organică;
  - hipoglicemiile de apariţie postprandială precoce, la 30-120 minute după mese, sunt funcţionale (stomac operat);
  - hipoglicemiile de apariţie tardivă, la 3-5 ore postprandial, caracterizează scăderea toleranţei la glucoză şi diabetul zaharat insulinoindependent;
- teste de laborator:
  - glicemia à jeun după 12 ore de post;
  - test de toleranţă orală la glucoză, cu prelevări ale glicemiei la fiecare 30 minute, în primele 2 ore, apoi din oră în oră pentru orele 3, 4, 5 de la începutul probei;
  - insulinemia à jeun (valori normale 5-20 μU/ml);
  - raportul insulinemie/glicemie calculat după formula: insulinemie (μU/ml)X100/glicemie (mg%) – 30, cu valori normale de 30; valorile între 50-200 pledează pentru hipoglicemie funcţională şi peste 200 orientează pentru diagnosticul de insulinom.

Supravegherea clinică timp de 72 de ore a bolnavului supus postului, dar cu efectuarea exerciţiului fizic regulat, permite diagnosticul de hipoglicemie indusă de insulinom în 99% din cazuri. În acest interval de timp se dozează repetat glicemia, insulinemia, proinsulinemia şi peptidul C.

Hipoglicemia neindusă de secreţia excedentară de insulină determină supresia insulinosecreţiei (< 5 mU/L), nivelul peptidului C în plasmă fiind la limita de detecţie (0,1 pmol/L).

Nivelele de insulină, peptid C şi proinsulină sunt mult crescute în prezenţa insulinoamelor sau a anticorpilor antiinsulinici şi moderat crescute după administrarea de sulfonilureice.

Insulinemia crescută şi nivelul normal al peptidului C arată că hipoglicemia este provocată de aportul exogen de insulină.

Alte investigaţii sunt reprezentate de uree, creatinină, teste funcţionale hepatice, teste funcţionale tiroidiene, corticosuprarenaliene, hipofizare (dozarea hormonului de creştere).

Pentru hipoglicemiile de cauză tumorală sunt necesare investigaţiile capabile să realizeze precizarea sediului tumorii: computertomografie abdominală, centrată pe axul celiac, angiografie mezenterică, laparotomia şi ultrasonografia endoscopică.

Pentru sindroamele hipoglicemice, nelegate de insulinom sau diabet, se testează cortizolemia dimineaţa (la ora 9), profilul hormonului de creştere, dozarea insulin-like growth factor, testele funcţionale hepatice, evacuarea gastrică.

În cazul hipoglicemiilor reactive se dozează glicemia la momente diferite din nictemer şi în momentul prezenţei simptomelor caracteristice.

Complicaţiile sindroamelor hipoglicemice sunt traumatismele, sincopele, deteriorarea psiho-intelectuală progresivă şi decesul în hipoglicemiile organice severe de cauză benignă sau malignă.

SEMIOLOGIA TUMORILOR PANCREASULUI ENDOCRIN

Gastrinoamele sunt cele mai frecvente tumori pancreatice endocrine. 25% evoluează în cadrul sindroamelor MEN (Multiple Endocrine Neoplasia). 70% se pot maligniza. Au ca manifestare principală sindromul Zollinger-Ellison, care asociază ulcere peptice multiple şi sindrom diareic. Gastrina serică este crescută la valori de peste 200 ng/L, dar pentru susţinerea cu certitudine a diagnosticului este necesară valoarea de peste 500 ng/L. Pentru valori cuprinse între 200-500 ng/L este util testul de provocare cu secretină injectată intravenos, care determină creşteri importante ale gastrinemiei.

Vipomul este tumora pancreatică cu originea în celulele secretoare de peptid vasoactiv intestinal (VIP), în 60% din cazuri cu caractere maligne. Se mai numeşte holera pancreatică, sindromul Verner-Morrison sau sindromul WDHA (watery diarrhea, hypokalemia and achlorhydria syndrome) deoarece se manifestă prin diaree apoasă, urmată de deshidratare şi pierdere de potasiu.

Insulinomul este tumora ce rezultă din proliferarea celulelor beta care secretă insulină şi generează un sindrom hipoglicemic. Tumorile au dimensiuni reduse şi rareori se malignizează.

Glucagonoamele sunt tumori maligne ale celulelor insulare alfa Langerhans; 60-85% au deja metastaze la stabilirea diagnosticului. Pacientul prezintă anemie, scădere ponderală, glosită, rash sau eritem necrolitic migratoriu. Glucagonul plasmatic şi insulinemia sunt crescute.

SEMIOLOGIA SINDROAMELOR DISLIPIDEMICE

Termenul de dislipidemie este preferat celui de hiperlipidemie deoarece include sindroamele caracterizate prin creşterea, diminuarea sau absenţa unor componenţi normali ai tabloului lipidic.

Cea mai simplă **clasificare** a sindroamelor dislipidemice are la bază caracterul fenotipic, distingându-se 3 categorii:

- hipercolesterolemii;
- hipertrigliceridemii;
- hiperlipidemii mixte.

Fiecare din aceste sindroame pot rezulta din mutaţiile disfuncţionale ale genelor ce codifică receptorii, enzimele sau proteinele de transfer interesate în metabolismul lipoproteinelor.

Dislipidemiile pot fi expresia unor sindroame genetice cu transmitere familială, dar, mai frecvent, sunt consecinţa interacţiunii între factorii genetici predispozanţi şi factorii de mediu ca aportul alimentar cu exces în grăsimi saturate şi hidraţi de carbon, asociat sedentarismului, stressului şi consumului cronic de alcool.

Cele două lipide majore sunt reprezentate de colesterol, un component esenţial în structura membranelor celulare, unde permite fixarea moleculelor de fosfolipide şi precursor pentru sinteza sărurilor biliare, vitaminei D şi hormonilor steroizi. Colesterolul apare în striurile lipidice, în depozitele ateromatoase şi în xantoame. Colesterolul circulant se poate reesterifica sau poate rămâne sub formă de colesterol liber.

Trigliceridele rezultă din esterificarea glicerolului cu acizi graşi şi reprezintă, prin depunerea în ţesutul adipos, principala sursă de energie a organismului. Un bărbat de 70 kilograme are o cantitate de trigliceride de 15 kilograme, reprezentând 135 000 calorii. Pentru a fi utilizate, trigliceridele trebuie să fie descompuse în constituienţii lor, glicerolul şi acizii graşi neesterificaţi, proces denumit lipoliză şi realizat de enzime, lipazele existente în ţesutul adipos.

Prin lipoliză rezultă acizi graşi nesaturaţi (AGL), ce au concentraţia plasmatică de 8-23 mg/dl (80-230 mg/L sau 300-800 mmol/L) şi care circulă legaţi de albumină. AGL (nesaturaţi) pot fi oxidaţi la acetil-co A la nivelul muşchiului şi ficatului şi astfel se integrează în ciclul Krebs.

Fosfolipidele constituie componentele esențiale ale membranelor celulare. Fosfatidilcolina (lecitina), lizofosfatidilcolina (lizolecitina) și sfingomielina, aparținând sfingolipidelor, sunt cele mai importante fosfolipide.

Trigliceridele și colesterolul sunt insolubile și trebuie să fie complexate în lipoproteine solubile, pentru a fi posibilă transportarea lor de la intestin și ficat către țesuturi.

Lipoproteinele sunt particule sferice, cu un miez hidrofobic ce conține trigliceride și colesterol esterificat, înconjurat de un strat hidrofilic de fosfolipide, proteine specifice denumite apoproteine și o mică cantitate de colesterol liber.

Apoproteinele cuprind 6 clase notate cu literele A-F, sunt sintetizate în ficat și intestin și pot fi clasificate după densitatea lor la ultracentrifugare, ce scade proporțional cu creșterea conținutului în trigliceride.

Lipoproteinele sunt metabolizate pe două căi.

❖ **Calea exogenă**

Chilomicronii sintetizați din grăsimile absorbite în intestin au un conținut ridicat în trigliceride, colesterol și apoproteine Apo B_{48}, Apo C, Apo E.

În circulație, chilomicronii, sub acțiunea lipoproteinlipazei produsă de endoteliul capilarelor din mușchi și țesutul adipos pierd progresiv conținutul în trigliceride. AGL eliberați din scindarea trigliceridelor sunt utilizați ca substrat energetic de către țesuturi sau pentru stocare sub formă de trigliceride. Remnanții chilomicronilor, sărăciți în trigliceride, sunt captați de către hepatocite, la nivelul receptorilor ce recunosc Apo E și cedează astfel colesterolul la nivelul ficatului.

❖ **Calea endogenă**

Ficatul sintetizează lipoproteinele de densitate foarte scăzută (very low density lipoproteins – VLDL), ce au inițial un conținut crescut în trigliceride care va scădea progresiv sub acțiunea lipoproteinlipazei din endoteliul capilarelor, rezultând lipoproteine cu densitate intermediară (IDL – intermediate density lipoprotein). IDL sunt captate parțial de ficat prin intermediul receptorilor pentru Apo B și Apo E, pentru a ceda colesterolul și restul conținutului de trigliceride pentru LDL.

LDL reprezintă ¾ din totalul colesterolului plasmatic și este în prezent considerată cea mai aterogenă componentă a lipoproteinelor. Este captată de către ficat și alte țesuturi prin intermediul receptorilor specifici pentru LDL, ce recunosc Apo B 100. Odată penetrate în hepatocite, LDL recunosc receptorii specifici și, în același timp, se inhibă hidroxi-metil-glutaril-coenzima A reductaza, blocând sinteza colesterolului. LDL reprezintă lipoproteina ce oferă arterelor periferice colesterolul ce va forma depunerile de aterom la nivelul intimei.

Lipoproteina a (Lp a) reprezintă o altă lipoproteină aterogenă, sintetizată la nivel hepatic, în compoziția căreia intră Apo B 100 și Apo (a). Apolipoproteina (a) este asemănătoare structural cu plasminogenul și, legându-se de fibrină, îm-

piedică fibrinoliza normală, favorizează tromboza şi induce aterogeneza la nivelul leziunilor endoteliale.

HDL (high density lipoprotein) reprezintă ¼ din colesterolul endogen şi sunt sintetizate de ficat şi intestin şi au un conţinut crescut de apolipoproteină A_1; au acţiune protectoare antiaterogenă, favorizând transportul colesterolului din peretele arterial către ficat.

HIPERLIPIDEMIILE

Hiperlipideiniile pot fi expresia defectelor ereditare în metabolismul lipoproteinelor, sau apar secundar unor boli (hipotiroidism, sindrom nefrotic, diabet, obezitate).

Stabilirea clasei de lipoproteine implicate în geneza hiperlipidemiei necesită efectuarea electroforezei lipoproteinelor.

Hiperlipidemiile primare

În conformitate cu clasificarea Frederickson, modificată de OMS, se disting următoarele tipuri:

Tipul	Colesterol total	Trigliceride	Defect	Transmitere	Prevalenţa	Risc aterogen
I	normal	↑ (chilomicroni)	Defect de lipoproteinlipază (LPL)sau Apo CII	recesiv	rară	Nu
IIa	↑ (LDL)	normal	Defect receptor LDL	Dominant (FH) sau poligenic	poligenică	Da
IIb	↑ (LDL)	↑ (VLDL)	Defect receptor LDL	dominant	comun	Da
III	↑	↑ (IDL)	Anomalie Apo E	–	rar	Da
IV	Normal sau uşor ↑	↑ (VLDL)	Producţia crescută de VLDL	Dominant	comun	Nu
V	Normal sau uşor ↑	↑ chilomicroni şi VLDL	Deficit de LPLsau Apo CII	Recesiv	rar	Nu

Hipercolesterolemia familială (FH)

Afecţiunea este moştenită dominant. Formele heterozigote afectează una din 500 persoane în Marea Britanie şi SUA. Colesterolul seric variază între 9-11 mmol/L (350-450 mg/dl), fenotipul obişnuit aparţinând la IIa şi, mai rar, la IIb, când se asociază cu o creştere uşoară a trigliceridelor, situaţie ce corespunde celor mai scăzute valori ale HDL-colesterolului.

Tabloul clinic este dominat de prezența xantoamelor ce apar în forma heterozigotă, în jurul vârstei de 20 de ani și sunt localizate frecvent la nivelul tendonului lui Achile, tendonul cvadricepsului, tricepsului, extensorului lung al halucelui și pe fața dorsală a articulațiilor interfalangiene. În afară de aceste localizări frecvente, xantoamele pot fi localizate subperiostal, pe fața anterioară a tibiei, în treimea ei superioară, în jurul inserției tendonului rotulian. Pielea supraiacentă xantoamelor tendinoase are culoare normală, la palpare xantoamele tendinoase sunt dure, de consistență fibrotică și dureroase în cursul proceselor inflamatorii ce caracterizează evoluția lor.

Xantoamele tendinoase mai pot apare și în xantomatoza artrotendinoasă, afecțiune rară, caracteriaztă prin hipercolesterolemie asociată depunerilor importante de colesterol la nivelul tendoanelor și în fitosterolemie (betasiderosterolemia) caracterizată prin absorbția intestinală anormală a sterolilor vegetali, cu depunerea lor în tendoane.

Depozitele de colesterol de la nivelul pleoapelor, dispuse predominent în unghiul intern al pleoapei superioare, apar doar la o parte din heterozigoți, încă din copilărie sau adolescență. Xantelasmele nu sunt specifice pentru un anumit tip de hipercolesterolemie, fiind întâlnite cu frecvență egală în sarcină, hipercolesterolemia poligenică, ciroza biliară primitivă, hipotiroidie, sindromul nefrotic. Xantelasmele apar și ca semn caracteristic pentru unele familii, independent de valoarea colesterolului seric.

Arcul corneean, sau gerontoxonul, este frecvent întâlnit în hipercolesterolemia familială, prezența sa fiind corelată cu a xantoamelor tendinoase.

Diagnosticarea clinico-biologică a hipercolesterolemiei familiale permite prevenirea evenimentelor cardiovasculare, responsabile pentru mortalitatea înaintea vârstei de 60 de ani.

Hipercolesterolemia familială homozigotă are o incidență de 1 la un milion de nașteri și se caracterizează prin apariția xantoamelor cutanate încă din copilărie, uneori chiar din primul an de viață. Xantoamele, cu dispoziție pe antebrațe, mâini interdigital și la nivelul feselor, au culoare galben portocalie. Xantoamele tuberoase sunt dispuse pe coate, genunchi și articulații interfalangiene.

Colesterolul seric atinge valoarea de peste 600 mg/dl (15 mmol/L). Evenimentele coronariene ca angina pectorală și infarctul miocardic apar în copilărie, uneori chiar în primii ani de viață. Depozitele ateromatoase importante prezente la originea aortei determină stenoze aortice, care, alături de interesarea coronariană, explică incidența crescută a morții subite la acești bolnavi.

Defectele metabolice ce explică hipercolesterolemia sunt creșterea semivieții LDL colesterolului plasmatic de la 2,5-3 zile, în mod normal, până la 4-5 zile în formele heterozigote, datorită diminuării activității receptorului LDL la

jumătate față de normal. În formele homozigote activitatea receptorilor este redusă de la 25% la 8%.

O altă cauză pentru hipercolesterolemie, prezentă la un număr de cazuri, este sinteza unei Apo B 100 anormale, în molecula acesteia glutamina fiind substituită cu arginina.

Hipercolesterolemia poligenică este forma cea mai frecvent întâlnită în populație și al cărei risc cardiovascular este inferior celui determinat de hipercolesterolemia familială, forma heterozigotă. Explicația avansată este aceea că în hipercolesterolemia familială nivelul colesterolului seric este crescut de la naștere și este asociat constant creșterii concordante severe de lipoproteină a [Lp (a)], spre deosebire de hipercolesterolemia poligenică, în care nivelul colesterolului crește doar din decada a treia sau a patra de viață.

În hipercolesterolemia poligenică defectul metabolic este reprezentat de hiperproducția hepatică de VLDL. Dacă VLDL sunt rapid convertite la LDL, nu va exista o creștere a trigliceridelor. Capacitatea de metabolizare a LDL colesterolului la nivelul receptorului LDL scade cu 66%, însă există și o scădere a catabolismului LDL, independent de receptor.

Hipertrigliceridemiile primare tip I și tip V

În situația în care trigliceridele serice depășesc valoarea de 1000 mg/dl (11 mmol/L), chilomicronii și VLDL vor reprezenta elementele majore în determinarea hiperlipidemiei.

Producția crescută de VLDL poate fi familială și corespunde fenotipului tip V din clasificarea lui Frederickson. Producția excesivă de VLDL poate apare secundar în diabetul zaharat, obezitate, consum de alcool sau consecutiv terapiei cu estrogeni.

Creșterea VLDL asociată unui clearance deficitar al trigliceridelor apare în forma genetic determinată sau secundar hipotiroidismului, diabetului zaharat, tratamentului cu beta-blocante.

Hipertrigliceridemia severă poate fi și rezultatul unui deficit genetic în activitatea lipoproteinlipazei, transmis autosomal recesiv, și, în situații mai rare, consecutiv deficitului genetic în apolipoproteina C II, aceasta din urmă fiind activatorul lipoproteinlipazei.

Clinic, hipertrigliceridemia se manifestă cu erupție de xantoame tuberoase de culoare galbenă, ce apar ca papule grupate pe suprafețele de extensie ale membrelor superioare și inferioare, feselor și spatelui. Alte semne clinice sunt „lipemia retinalis", retina apărând de culoare palidă, cu arterele și venele de culoare albă, hepatomegalie și splenomegalie. Biopsia hepatică relevă steatoză difuză, iar la biopsia medulară apar macrofage încărcate cu picături de grăsime („foam cells"). Riscul aterogen al hipertrigliceridemiei este manifest în prezența sindromului metabolic sau diabetului zaharat asociat.

Complicatiile specifice hipertrigliceridemiei sunt:

- pancreatita acută la valori ale trigliceridelor de 2000-3000 mg/dl (20-30 mmol/L); o capcană în diagnosticul de laborator este interferența hipertrigliceridemiei severe cu amilazemia, ale cărei valori apar scăzute;
- durerile abdominale recurente apar la persoanele cu hipertrigliceridemie în absența pancreatitei acute, mimând colonul iritabil; excepțional, pot fi expresia unor infarcte splenice;
- sindroamele neurologice focale ca hemipareză, pierdere de cunoştință, tulburările de memorie sunt expresia tulburărilor microciculației cerebrale, produse de concentrația crescută a chilomicronilor;
- datorită restricției spațiului hidric de diluție a sodiului apare o pseudohipoosmolaritate, pentru care tendința de corecție prin administrarea de NaCl în perfuzie izo sau hipertonă poate antrena tulburări severe;
- parestezиile în membrele inferioare, în absența diabetului, ca şi modificările articulare de gută, au fost semnalate.

Pentru hipertrigliceridemia moderată aparținând tipului V, la care valorile trigliceridelor variază între 200-450 mg/dl (2,7-5 mmol/L), în prezența unor valori normale ale colesterolului, situațiile cele mai frecvent asociate sunt obezitatea, diabetul zaharat şi etilismul cronic. Dacă riscul cardiovascular al hipertrigliceridemiei izolate este încă incert, asocierea hipertrigliceridemiei la valori crescute ale colesterolului creşte considerabil riscul aterogen.

Hiperlipidemia mixtă primară tip III

Asociază hipercolesterolemia şi hipertrigliceridemia şi apare la aproximativ una din 5000 persoane. Se caracterizează prin nivele serice crescute de remnanți ai chilomicronilor şi IDL, realizând aspectul de bandă beta sau beta VLDL.

Valorile colesterolului seric sunt situate între 270-470 mg/dl (7-12 mmol/L), pentru trigliceride între 450-1800 mg/dl (8-20 mmol/L), adeseori valorile în milimoli pentru colesterol şi trigliceride fiind similare şi constituind un indiciu sigur pentru diagnosticul acestei hiperlipoproteinemii.

Clinic se caracterizează prin xantoame prezente la peste 50% din pacienți, sub forma xantoamelor palmare striate, ce apar ca simple colorații galben-portocalii la nivelul şanțurilor palmare, sau ca papule de dimensiunea unui grăunte situate în pliurile palmare de culoare galben portocalie, în pliurile digitale şi pe suprafața de flexie a articulației pumnului. Xantoamele tuberoase de aspect nodular sau conopidiform apar izolate, sau sub formă de papule mai mici de aceeaşi culoare, galben portocalii, la nivelul coatelor şi genunchilor.

Hiperlipoproteinemia de tip III apare ca o condiție autosomal recesivă, cu penetrație variabilă, în afectarea genei ce sintetizează apo E. Cistina este substituită cu arginina în poziția 158, ca secvență de aminoacizi ai apolipoproteinei E.

Hiperlipoproteinemia de tip III determină ateroscleroză cu evoluție accelerată în teritoriul coronarian și al membrelor inferioare (femurale, poplitee, tibiale). Diagnosticul este facilitat de prezența xantoamelor, iar, în absența lor, prin ultracentrifugare care identifică VLDL bogat în colesterol (beta VLDL) tipic pentru tipul III.

Hiperlipoproteinemia tip IIb

Fenotipul de regulă asociat dislipidemiei mixte aparține tipului II b, expresia lui fiind condiționată poligenic și, asociat, de factori nutriționali ca obezitatea. Majoritatea subiecților aparținând tipului II b nu prezintă xantoame și riscul cardiovascular în prezența unui LDL colesterol crescut este amplificat de valorile mici ale HDL colesterolului și hipertrigliceridemie.

Hiperlipoproteinemiile secundare

Apar în diabetul zaharat, hipotiroidie, sarcină, obezitate, consum excesiv de alcool, anorexie nervoasă, colestază (colelitiază), în sindromul nefrotic și insuficiența renală cronică, hiperuricemie și paraproteinemii.

Dislipidemia secundară apare și după terapia cu beta-blocante, hormoni steroizi, diuretice tiazidice, derivate de acid retinoic.

Suprapunerea dislipidemiei secundare pe o hiperlipoproteinemie primară determină o creștere marcată a valorilor colesterolului și triglicerideIor, cu amplificarea riscului aterogen.

Hipolipoproteinemiile

Nivelul scăzut al colesterolului apare cel mai adeseori corelat unei cauze secundare: malabsorbție sau malignitate.

Persoanele cu valori ale colesterolului seric cuprinse între 40-140 mg/dl (1-3,5 mmol/L) sunt heterozigoți ai hipobetalipoproteinemiei familiale, afecțiune benignă.

Hipobetalipoproteinemia homozigotă și abetalipoproteinemia care determină hipocolesterolemie severă și reprezintă o afecțiune cu transmitere autosomal recesivă este asociată cu retinită pigmentară, acantocitoză, sindrom neurologic asemănător ataxiei Friedreich (ce poate fi prevenită prin administrarea de vitamine liposolubile), steatoree și ficat gras.

Analfalipoproteinemia (boala Tangier) este o tulburare foarte rară asociată absenței naturale a HDL, reducerii nivelelor serice de Apo AI și Apo AII, reducerii LDL și depunerii esterilor de LDL la nivel cornean cu opacefierea corneei, amigdalian (amigdale mărite de culoare galben-portocaliu), adenopatie, hepatosplenomegalie, infiltrație a măduvei cu trombocitopenie, petc de culoare galben portocaliu pe mucoasa rectală și neuropatie.

O fonnă mai puțin severă de analfalipoproteinemie este boala ochiului de pește.

Deficitul familial în Apo AI și Apo CIII se însoțesc de ateroscleroză coronariană precoce și rapid progresivă. Există xantomatoză tendinoasă și cutanată asociată cu opacifiere corneeană.

HIPERURICEMIILE

Hiperuricemiile apar ca o consecinţă a tulburărilor metabolismului purinelor, ce determină creşterea concentraţiei serice a acidului uric peste 7 mg% la bărbaţi şi 6 mg% la femei. Această creştere poate crea manifestări clinice articulare (guta articulară), renale (litiaza urică şi nefropatia interstiţială gutoasă), sau poate rămâne clinic latentă.

Guta articulară

Se manifestă ca atacuri acute, ce apar mai frecvent la bărbaţi, după vârsta de 40 de ani, interesând articulaţia metatarsofalangiană a halucelui unilateral şi, mai rar, articulaţia genunchiului, cotului etc. Debutul este brusc, în cursul nopţii, cu durere vie în articulaţie şi dezvoltarea rapidă a semnelor inflamaţiei galenice: rubor, tumor, calor şi functio lesa, la care se adaugă frisoane şi febră moderată. Fenomenele dureroase continuă câteva zile, imobilizând bolnavul la pat, după care se remit progresiv în 7-8 zile, iar alteori în săptămâni şi luni. Recurenţa lor este posibilă la intervale variabile.

Atacurile de gută sunt determinate de consumul excesiv de alcool, proteine animale din vânat, carne, viscere (creier, ficat, rinichi), efort fizic, suprasolicitări psihointelectuale, infecţii, tratamente cu diuretice de ansă, antibiotice, ACTH.

Tabloul biologic este dominat de hipeiuricemie (există posibilitatea unor valori paradoxal normale ale acidului uric), hiperinoză, leucocitoză cu neutrofilie, creşterea VSH, creatininei, dislipidemie frecvent asociată.

Excreţia urinară a acidului uric poate fi crescută la peste 800 mg/24 ore sau scăzută, diferenţiind hiperproducţia de acid uric de insuficienţa excreţiei renale. Analiza lichidului sinovial confirmă etiologia gutoasă a artritei acute prin evidenţierea la microscop, în lumină polarizată, a prezenţei cristalelor aciculare de urat monosodic.

Atacurile poliarticulare apar la 5-10% din bolnavi şi la peste 50% din persoanele în vârstă.

Guta cronică se poate manifesta ca artropatie gutoasă cronică, poliartrită deformantă cu depozite tofacee, distrucţii ale sinovialei şi osului, anchiloze. Caracteristici sunt tofii gutoşi ce apar în ţesuturile periarticulare, burse şi teci sinoviale, ca şi la nivelul cartilajului osului. Uneori sediul este atipic, situându-se la pulpa degetelor.

Radiologic se evidenţiază geode ce corespund depozitelor intraosoase de urati.

Afectarea renală

Litiaza renală cu calculi de acid uric interesează aproximativ 10% şi este mai frecvent întâlnită în climatul cald. Calculii pot fi radiotransparenţi sau radioopaci când au în compoziţie şi săruri de calciu.

Nefropatia gutoasă poate apare acut, ca urmare a precipitării tubulare a cristalelor de acid uric sau ca nefropatie interstițială gutoasă, cu depunere tubulară și interstițială de acid uric ce determină proteinurie, hematurie, leucociturie, cilindrurie și care poate evolua către insuficiență renală cronică.

Hiperuricemia latentă este descoperită cu ocazia examenelor de rutină. Importanța hiperuricemiei este apartenența la factorii de risc cardiovascular, fiind adesea asociată sindromului metabolic, diabetului zaharat, hiperlipoprotinemiei, obezității și hipertensiunii arteriale.

Hiperuricemia apare în insuficiența renală cronică, în care guta clinică este, totuși, excepțională, în tratamentul leucemiilor și limfoamelor cu citostatice, ce determină degradarea unei importante cantități de nucleoproteine.

Deficiența în fosforibozil hipoxantin guanin transferază este asociată cu accelerarea sintezei purinelor și este prezentă în sindromul Lesch-Nyhan (gută, spasticitate, autoagresiune, deficit mintal). Anomalia este legată de cromosomul X, ca și hiperactivitatea enzimei fosforibozil pirofosfat, ce determină apariția gutei în copilărie.

PORFIRIILE

Porfiriile constituie un grup heterogen de erori metabolice înnăscute, produse de defecte enzimatice în biosinteza hemului, având ca rezultat acumularea de precursori denumiți porfirinogeni: uroporfirinogeni, coproporfirinogeni și protoporfirinogeni. Producerea lor în exces în sânge determină excreția lor urinară unde, prin oxidare, dau produși intens colorați.

Biosinteza porfirinelor are loc într-o varietate de celule dar este predominantă în ficat și în măduva osoasă. În funcție de sediul de manifestare a defectului în procesul de biosinteză, porfiriile se clasifică în hepatice și eritropoietice.

Fotosensibilitatea, produsă de acumularea în epiderm, ca urmare a fotooxidării porfirinogenilor și porfirinelor, caracterizează porfiriile, cu excepția variantei acute intermitente.

Porfiriile acute

Sunt afecțiuni ereditare, transmise autosomal dominant, ce se manifestă intermitent, prin episoade acute de simptome neurologice și gastrointestinale ce se remit complet, dar la care pot apare decese produse prin insuficiență respiratorie. Atacurile mai frecvente la vârsta adultă sunt precipitate de consumul de alcool, contraceptive orale, barbiturice, sulfonamide, antalgice, ce determină creșterea activității sintazei acidului delta-aminolevulinic (δ – ALA).

Porfiria acută intermitentă se datorează unui defect în activitatea porfobilinogen (PBG) – deaminazei. Este mai frecventă la femei și se manifestă prin crize dureroase abdominale, însoțite de vărsături, tahicardie, hipertensiune și

insuficienţă ventriculară stângă (75%), neuropatie periferică senzitivo-motorie (50%), pareză a muşchilor respiratori, sincopă şi comă. Între episoadele acute pot prezenta manifestări psihiatrice de tipul depresiei şi psihozelor. Interesarea renală se manifestă cu proteinurie şi secreţie inadecvată de hormon antidiuretic.

Diagnosticul se stabileşte pe baza istoricului familial pozitiv şi eliminarea urinară excesivă de PBG sau studiul genei PBG-deaminazei.

Porfiria variegata

Defectul interesează protoporfirinogen-oxidaza. Aspectul clinic este asemănător cu al porfiriei acute intermitente, dar cu modificări cutanate ca cele din pofiria cutanată tardivă.

Coproporfiria ereditară

Se manifestă asemănător cu porfiria variegata, defectul interesând oxidaza coproporfirinogenilor.

Porfiriile cronice: porfiria cutaneea tarda, porfiria congenitală, porfiria eritropoietică.

Porfiria cutanată tardivă

Acest tip de porfirie poate fi moştenită sau dobândită. Se manifestă prin leziuni cutanate pe porţiunile expuse la lumină solară şi absenţa interesării neurologice. Unii bolnavi prezintă semne de afectare hepatică.

Defectul metabolic caracteristic este activitatea scăzută a uroporfirinogen-decarboxilazei şi este transmis autosomal dominant. Nivelul scăzut al enzimei se regăseşte în eritrocitele bolnavilor cu boală determinată genetic, spre deosebire de forma dobândită, la care activitatea hepatică a enzimei este afectată. Factorii care pot activa boala sunt consumul de alcool, terapia marţială, cu estrogeni, contraceptive orale. Afecţiunea este mai frecventă la bărbaţi, după vârsta de 35 de ani şi extrem de rară la femeia menstruată ce nu urmează tratament cu anticoncepţionale.

Manifestările cutanate sunt reprezentate de eritem cu vezicule şi bule, ce apare pe zonele expuse la lumină solară, în asociere cu hirsutism şi alternanţă de zone pigmentate şi depigmentate şi indurație de aspect sclerodermic odată cu cronicizarea leziunilor. Leziunile cutanate nu pot fi deosebite de cele ce apar în porfiria variegata.

Datele de laborator

Uroporfirina şi coproporfirina urinară sunt crescute, cu predominanţa creşterii valorilor uroporfirinei urinare. Spre deosebire de porfiria variegata, în care există o excreţie fecală crescută de protoporfirină, în porfiria cutaneea tarda lipseşte.

De asemenea, excreţia urinară crescută de porfobilinogen exclude porfiria cutaneea tarda.

Alte două investigaţii sunt deosebit de utile diagnosticului prin specificitatea lor: scăderea uroporfirindecarboxilazei eritrocitare (doar în forma genetic determinată) şi creşterea izocoproporfirinei fecale.

Porfiria congenitală eritropoietică (boala Günther)

Afecțiune rară, ereditară, transmisă autosomal recesiv, datorată unui deficit în uroporfirinogen cosintetază și caracterizată prin fotosensibilitate cu formare de bule și care se vindecă cu cicatrici. Există tulburări trofice dentare, aceștia fiind colorați în roșu sau maron, asociate altor semne ca anemia normocromă, reacție normoblastică medulară și splenomegalie. Anemia se ameliorează după splenectomie.

Protoporfiria eritropoietică

Este o maladie ereditară cu transmitere autosomal dominantă, ce are la bază un defect al activității ferochelatazei, ce se manifestă din copilărie cu fotosensibilitate, adesea fără eritem, parestezie severă periferică și disfuncție hepatică datorită depunerii de protoporfirină. Diagnosticul este stabilit prin evidențierea fluorescenței eritrocitare caracteristice, creșterea protoporfirinei eritrocitare, urinare și fecale.

„The blood is generative part, the fountain of life, the first to live, the last to die and primary seat to the soul."
William Harvey

SEMIOLOGIA SÂNGELUI ŞI ORGANELOR HEMATOPOIETICE

Sângele este un ţesut lichid format din plasmă şi elemente figurate (hematii, leucocite, trombocite).

Sângele are multiple funcţii:

- transportul gazelor sangvine la şi de la ţesuturi, substanţe nutritive, cataboliţi de la ţesuturi la emonctori, hormoni, medicamente;
- reglare umorală prin intermediul hormonilor, enzimelor, vitaminelor şi electroliţilor din circulaţie;
- apărare antiinfecţioasă umorală şi celulară;
- homeostazia pH-ului;
- hemostază;
- reglare termică.

În realizarea echilibrului sistemului sangvin intervin o serie de organe ca: măduva hematopoietică, ganglionii limfatici, splina, ficatul.

FOAIA DE OBSERVAŢIE A UNUI BOLNAV CU AFECŢIUNE HEMATOLOGICĂ

ANAMNEZA

Vârsta:

- nou-născut:
  - maladia hemolitică a nou-născutului;
  - eritroblastoza fetală secundară unei izoimunizări materne;
  - hemofilia: diagnosticul este sugerat de următoarele circumstanţe şi tipuri de accidente: sângerare importantă la tăierea cordonului ombilical (deficit factor VIII), circumcizie (VIII), erupţie dentară (V, VIII), hematoame musculare şi în sistemul nervos (VIII, X), hemartroze (VIII şi uneori VII);
- copil:
  - anemii hemolitice congenitale (icterul Minkowski-Chauffard – microsferocitoza);
  - anemii feriprive;
  - leucoze acute (leucemia limfatică acută este mai frecventă la copil decât leucemia mieloidă acută);
  - trombastenia Glanzmann, cu frecvenţă egală la ambele sexe;

- deficit congenital în factori de coagulare;
- angiohemofilia;

➢ adult:

- anemia posthemoragică acută şi cronică (ulcer gastroduodenal la bărbaţi, menoragii la femei);
- anemii hemolitice;
- anemii carenţiale (fier, acid folic, vitamina B_{12});
- limfoame maligne (Hodgkin şi non-Hodgkin);
- leucemii acute şi cronice;
- mielomul multiplu;
- poliglobulia primară – maladia Vaquez;

➢ vârstnici:

- leucemia limfatică cronică;
- mielomul multiplu;
- limfoame maligne;
- aplazie medulară;
- purpure vasculare.

Sexul:

➢ anemiile hemolitice şi purpura trombocitopenică idiopatică sunt mai frecvente la femei;

➢ hemofilia şi leucemia limfatică cronică sunt mai frecvente la bărbaţi.

Antecedente personale patologice:

➢ în infecţiile acute şi cronice se pot asocia anemii, leucopenii, trombocitopenii;

➢ infecţiile virale şi luesul: anemii hemolitice cu anticorpi la rece;

➢ unele boli ce generează sângerări cronice (ulcerul gastro-duodenal, stomacul operat, boala Rendu-Osler, polipoza digestivă, hemoroizii) determină în timp anemie cronică feriprivă;

➢ parazitoze ce determină modificări hematologice: botriocefaloza, ankilostomiaza, trichocefaloza, malaria;

➢ intoxicaţiile cronice cu plumb (instalatori, curăţitori de acumulatoare, vopsitori, zeţari), benzen, derivaţi organofosforaţi; intoxicaţiile cronice cu CO_2 induc poliglobulie secundară;

➢ tratamente cu: antipaludice de sinteză, preparate de aur, sulfamide, chinidină, procainamidă, cloramfenicol, fenacetină (pot induce aplazii medulare sau anemii hemolitice autoimune);

➢ afecţiuni cardiace: cordul pulmonar cronic şi cardiopatiile congenitale cianogene cu şunt dreapta-stânga pot induce poliglobulie secundară;

- în colagenoze (lupus eritematos sistemic, poliarterita nodoasă) sunt frecvente sindroamele anemice;
- insuficienţa renală cronică: anemie, leucopenie, sindrom hemoragipar.

Antecedentele eredocolaterale sunt importante pentru următoarele boli:

- hemofilie şi angiohemofilie;
- sindromul ataxie-telangiectazie;
- sindromul Immerslund;
- leucemia mieloidă cronică al cărei marker genetic este cromosomul Philadelphia.

Conditii de viaţă şi muncă:

- personalul din secţiile de radiologie, radioterapie este predispus la anemii, leucopenii, trombocitopenii, leucemii, aplazii medulare;
- efortul îndelungat în încăperi cu atmosferă viciată, cu concentraţie crescută de CO_2 determină poliglobulie secundară.

Motivele internării

Sindromul anemic se caracterizează prin hipoxie tisulară, cu expresie subiectivă variată:

- simptome ale sistemului nervos: cefalee, astenie, ameţeli, tulburări de vedere, acufene, somnolenţă, irascibilitate, incapacitate de concentrare, stări lipotimice, parestezii;
- sindromul neuroanemic se întâlneşte cu precădere în anemia megaloblastică: tulburări de echilibru, tulburări de mers, paraplegii, abolirea reflexelor osteotendinoase, semnul Babinski bilateral;
- simptome psihice: euforie, depresie sau anxietate, stări delirante şi halucinatorii, megalomanie;
- astenie, fatigabilitate.

Tulburări endocrine:

- tulburări de ciclu menstrual (amenoree, hipomenoree);
- frigiditate la femei;
- impotenţă sau priapism la bărbaţi.

Stările subfebrile sau febra se întâlnesc în limfoamele maligne hodgkiniene şi non-hodgkiniene, agranulocitoză, crizele hemolitice, anemie pernicioasă.

Tulburări respiratorii şi circulatorii: dispnee, palpitaţii, angor anemic.

Simptomatologie digestivă:

- glosodinie în anemia feriprivă (glosita Hunter);
- disfagia sideropenică (sindromul Plummer-Vinson sau Kelly-Paterson din anemia feriprivă).

Dureri osteoarticulare în leucemii acute, hemofilie, poliglobulie, limfoame maligne, mielom multiplu, metastaze osoase.

Pruritul însoţeşte toate sindroamele mieloproliferative şi limfoproliferative care evoluează cu histaminemie crescută: limfoame maligne, poliglobulie, leucemia limfatică cronică.

Sindromul hemoragipar:

- hemoragii cutanate cu aspect de purpură, vibice (hemoragii liniare la pliurile de flexie), echimoze, hematoame subcutanate, musculare sau profunde (subperitoneal sau la nivelul ficatului, rinichiului, splinei, mezenterului, sistemului nervos central);
- hemoragii mucoase: epistaxis, gingivoragii;
- hemoragie digestivă superioară exteriorizată prin hematemeză sau melenă;
- hematurie: purpura Henoch-Schönlein;
- hemartroze în hemofilie.

EXAMENUL OBIECTIV

Modificări ale faciesului:

- în anemiile hemolitice congenitale faciesul este mongoloid, cu craniu "în turn", dispoziţie mongoloidă sau antimongoloidă a ochilor, exoftalmie, nas lăţit la bază, micrognaţie, retrognaţie;
- tipuri de paloare:
  - albă "ca varul" în anemia posthemoragică acută;
  - verzuie: cloroza (anemia feriprivă a tinerelor fete);
  - galbuie în anemia Biermer;
  - albăstruie: anemie aplazică;
  - cenuşie: anemii hemolitice toxice;
  - galben-aurie: anemii hemolitice congenitale;
  - tentă brună: insuficienţă renală cronică, supuraţii cronice;
  - "café-au-lait" în endocardita bacteriană;
- eritroza purpurie a buzelor şi feţei în poliglobulie (maladia Vaquez);
- facies roşu-violaceu: poliglobulii secundare (cord pulmonar cronic, stenoza arterei pulmonare, angiocardiopatii congenitale cianogene);
- caniţie precoce, ten uscat în anemii;
- cheilozis în anemia sideropenică.

Modificări ale tegumentelor şi mucoaselor:

- unghii: platonichie, coilonichie, "în frunză veştedă", friabile (anemia sideropenică);
- ulcere ale gambei în absenţa varicelor (anemia hemolitică congenitală);
- leucemide: noduli roşii-violacei, dureroşi, localizaţi la faţă, pielea capului şi trunchiului în leucemii;

- edeme în anemiile severe, expresie a tulburărilor trofice la nivelul peretelui vascular, uneori şi consecutive unei insuficienţe cardiace latente, datorată scăderii performanţei contractile a cordului în anemie;
- eritrodermie generalizată ("omul roşu") în leucemia limfatică cronică;
- purpura anafilactică vasculară în sindromul Henoch-Schönlein şi purpura trombotică trombocitopenică în sindromul Moschowitz;
- echimoze prin extravazarea sângelui în hipoderm, cu coloraţie care variază de la albastru, violaceu, verde, galben, până la dispariţie, prin degradarea hemoglobinei din globulele roşii distruse.

Manifestări bucofaringiene

Buze:

- angioame (telangiectazia hemoragică ereditară);
- lentigouri periorificiale (sindromul Peutz-Jeghers), care este însoţit frecvent şi de anemie.

Gingii:

- gingivita hipertrofică: leucemia acută mieloidă;
- gingivita ulceronecrotică (ulceraţii extensive ale gingiilor, însoţite de halenă şi secreţie cu aspect murdar): leucemii acute, aplazii medulare, agranulocitoză.

Mucoasa jugală:

- peteşii în leucemii acute, purpure vasculare, trombocitopenii;
- hematoame în hemofilie, coagulopatii;
- angioame în boala Rendu-Osler.

Limbă: glosita Hunter (evoluează cu o fază iniţială, inflamatorie şi o fază finală, atrofică, când limba este depapilată, roşie) în anemia Biermer.

Amigdale: hipertrofie unilaterală (sarcom amigdalian) sau bilaterală, cu ulceraţii în leucemii acute.

Examenul ganglionilor evidenţiază adenopatii ale căror caracteristici (mărime, număr, consistenţă, aderenţă la planurile superficiale şi profunde, durere, modificarea culorii tegumentelor) sugerează o anumită etiologie (tuberculoasă, limfoame maligne, cancere – de exemplu adenopatia Virchow-Troisier care însoţeşte cancerul gastric, pancreatic, de plămân stâng).

La examenul sistemului osteo-articular, se pot evidenţia hemartroze, frecvente în hemofilii, care în timp duc la modificări articulare, anchiloze, impotenţa funcţională a articulaţiei, cu instalarea unei atrofii progresive musculare.

La examenul splinei, palparea acesteia, posibilă doar când splina este patologică, evidenţiază şi modificări de consistenţă:

- dură: limfosarcoame, leucoze, boala Hodgkin;
- moale: septicemii;
- elastică: anemii hemolitice, boli hepatice cronice.

De regulă, splenomegalia se însoţeşte de hipersplenism mono, bi sau pancitopeniant.

EXPLORĂRILE PARACLINICE

Explorări hematologice curente:

- dozarea:
  - hemoglobinei (Hb) (valori normale: 15 ± 2 g% la bărbaţi, 13,5 ± 1,5 g% la femei);
  - hematocritului (Ht) (46 ± 6% la bărbaţi, 42 ± 5% la femei);
  - numărătoarea globulelor roşii (GR) (4,5-5,8 mil/mm^3 la bărbaţi, 4,1-5,2 mil/mm^3 la femei);
- prin corelarea valorilor hematocritului, hemoglobinei, numărului de globule roşii, se obţin următoarele constante eritrocitare:
  - volumul eritrocitar mediu: VEM = Ht x 10/număr GR (milioane), cu valori normale 82-92 μ^3 (87 ± 5 μ^3);
  - hemoglobina eritrocitară medie: HEM = Hb (g%) x 100/număr GR (milioane), cu valori normale 27-33 pg;
  - concentraţia de hemoglobină eritrocitară medie: CHEM = Hb (g%) x 100/Ht, cu valori normale 32-36 g/dl.

Valorile VEM şi CHEM permit clasificarea anemiilor:

- VEM:
  - 82-92 μ^3, anemie normocitară;
  - ≤ 81 μ^3, anemie microcitară;
  - ≥ 100 μ^3, anemie macrocitară;
- CHEM:
  - 32-36 g%, anemie normocromă;
  - < 32 g%, anemie hipocromă.

În cadrul explorărilor hematologice curente, sunt importante numărarea leucocitelor şi trombocitelor, determinarea formulei leucocitare.

Ecografia ajută la depistarea adenopatiilor profunde, intraabdominale şi la evidenţierea hepatomegaliei şi splenomegaliei.

Limfografia pune în evidenţă adenopatii cu diverse localizări, mai ales pe cele situate profund, la nivelul peretelui posterior al abdomenului, în jurul marilor vase: aortă, venă cavă inferioară.

Examenul radiologic toracic şi, mai fidel, computertomografia ajută la depistarea adenopatiilor mediastinale.

Radiografia osoasă poate evidenţia următoarele modificări:

- multiple lacune în substanța osoasă, cu aspect de craniu "împușcat", leziune caracteristică mielomului multiplu;
- craniu "în perie", cu diploia mărită, în anemiile hemolitice congenitale;
- modificări ale femurului "în balon Erlenmeyer", în maladia Gaucher;
- imagini osteocondensante, osteolitice (metastaze osoase).

Explorarea izotopică:

- scintigrafia osoasă;
- scintigrafia splenică;
- urmărirea cineticii globulelor roșii, prin marcarea lor cu izotopi de crom, evidențiază scurtarea duratei de viață a hematiilor în anemiile hemolitice;
- studiul cu izotopi de fier (Fe^{52}, Fe^{59}) permite evaluarea absorbției digestive a fierului și încorporarea lui în hematii;
- utilizarea vitaminei B_{12} marcată cu cobalt radioactiv studiază absorbția și metabolizarea vitaminei B_{12};
- fibrinogenul marcat pentru studiul fazelor hemostazei (coagularea, fibrinoliza).

SEMIOLOGIA SERIEI ERITROCITARE
ERITROPOIEZA

Eritropoieza reprezintă ansamblul fenomenelor care duc la formarea globulelor roșii. Eritropoieza este un fenomen fiziologic permanent, capabil să regenereze zilnic 1/120 din masa totală de hematii, dar și adaptativ, care poate crește de 7-8 ori în condiții de necesitate. În măduva osoasă, linia eritroblastică reprezintă 10-30% din populația de celule medulare, fiind reprezentată de: proeritroblast, eritroblast (bazofil, policromatofil și acidofil), reticulocit, eritrocit matur. Pe măsura evoluției, dimensiunile acestor celule scad, nucleul se micșorează, citoplasma bazofilă, bogată în ARN, devine acidofilă, se îmbogățește în hemoglobină, nucleul se condensează până la momentul expulziei (de la eritroblast acidofil la reticulocit). Procesul eritropoiezei necesită formarea ADN și a hemoglobinei, pentru care sunt utilizate aminoacizi, acid folic, vitamina B_6 și B_{12}, fier.

Reglarea eritropoiezei

Este realizată de către eritropoietină, sintetizată în proporție de 90% în rinichi și 10% în ficat.

Rolurile eritropoietinei:

- diferențierea celulei sușă în eritroblast;
- inducerea sintezei de hemoglobină;
- creșterea eliberării de reticulocite.

Sinteza de eritropoietină este stimulată de hipoxie (malformații congenitale cardiace cianogene, cord pulmonar cronic, altitudine).

Metabolismul fierului

Organismul uman conţine 4-5 g fier, existând în 2 tipuri de compuşi:

- heminici (conţin gruparea hem): hemoglobina, mioglobina, citocromi, peroxidaze, catalaze;
- neheminici: siderofilina (transferina), feritina, hemosiderina.

Pierderile cotidiene de fier se rezumă la 1 mg/zi şi se realizează prin sudoraţie, descuamări celulare, urină şi materii fecale. În cazul unor hemoragii, pierderile sunt mai importante (1 litru de sânge conţine 0,5 g fier). În timpul ciclului menstrual femeile pierd 2-3 mg fier/zi, iar la o sângerare de 10 ml sânge/zi, se pierd 5 mg fier zilnic.

Prin alimentaţie se aduc zilnic 10-20 mg fier/zi, dar numai 15-20% sunt absorbite la nivelul duodenului, în 1-2 ore de la ajungerea alimentelor la acest nivel. Alimente bogate în fier sunt: spanacul, ciocolata, fructele uscate, vinul roşu. Fierul feric (Fe^{3+}) din alimente este transformat în fier feros (Fe^{2+}), pentru a putea fi absorbit, sub influenţa secreţiei clorhidropeptice din stomac. Absorbţia este scăzută în gastritele atrofice. Fierul de la polul intestinal duodenal este preluat de siderofilină, care îl transportă la locul de utilizare. Pe o moleculă de siderofilină se fixează doi atomi de fier.

Reglarea absorbţiei de fier

Datorită fenomenului de reglaj, numai o parte din fierul intrat în celula intestinală este fixat de siderofilină, restul se pierde prin materiile fecale, odată cu descuamarea celulelor intestinale. Reglarea se realizează în funcţie de gradul de saturare a siderofilinei. Dacă nevoile de fier cresc, creşte şi sinteza de siderofilină, dar absorbţia nu poate depăşi niciodată 50% din fierul raţiei alimentare.

La om, 3 g de fier sunt prezente permanent în globulele roşii (fier hemoglobinic). O mare parte din fier este transferat de la macrofagele medulare la eritroblaşti prin intermediul siderofilinei, dar transferul se poate face şi direct, prin rofeocitoză (fenomen de cooperare celulară), macrofagele transmiţând direct eritroblaştilor încărcătura de fier.

Rezervele de fier ale organismului

O cantitate de 0,6-1,2 g fier este stocată în ţesutul reticulohistiocitar din ficat, splină şi măduvă osoasă.

Rezervele de fier pot avea disponibilitate:

- rapidă:
  - feritina (greutate moleculară de 650 000 daltoni) alcătuită din apoferitină şi fier;
  - micelii de hidroxid de fier;
- lentă: hemosiderina, vizibilă după coloraţia Perls, cu albastru de Prusia.

Rezervele de fier sunt mai mici la femei (600 mg), faţă de bărbaţi (1300 mg). În plasmă există permanent o cantitate de fier legată de siderofilină. Siderofilina este

în mod normal saturată la 1/3 din capacitatea ei, ea putând fixa 300-350 μg fier. Cu excepția rofeocitozei, toate schimburile se fac prin intermediul siderofilinei.

După absorbție, 20 % din fier merge la rezerve, iar restul de 80% la eritropoieză. Când nevoile cresc, este mobilizat și fierul din depozite pentru eritropoieză.

Stările ce cresc nevoia fiziologică de fier:

- pierderi ciclice menstruale;
- sarcina crește necesarul de fier la 8-10 mg/zi (300 mg fier necesar fătului și restul pentru compensarea pierderilor de sânge din timpul nașterii);
- sugarii (aportul de fier din laptele matern este scăzut);
- adolescenți.

Pentru explorarea metabolismului fierului sunt necesare următoarele determinări:

- fierul seric;
- capacitatea totală de fixare (saturare) a siderofilinei în fier;
- dozarea directă a siderofilinei prin metode radioizotopice și radioimunologice;
- prin tehnica RIA se poate doza feritina circulantă, un indicator pentru rezerva de fier a organismului.

Sindromul inflamator și metabolismul fierului:

- este perturbată repartiția fierului în organism, cu acumularea lui în fagocitele medulare și imposibilitatea cedării pentru eritropoieză;
- rezervele de fier fiind crescute, în cazul scăderii fierului seric, nu crește capacitatea de fixare a siderofilinei, ca în condiții normale, existând și un hipercatabolism al siderofilinei;
- în afecțiunile hepatice cronice există și un deficit de sinteză hepatică a siderofilinei;
- în stările de supraîncărcare cu fier, după saturarea completă a siderofilinei, acumularea fierului ionizat în țesuturi conduce la stări patologice (hemocromatoza).

Metabolismul acidului folic

Acidul folic este indispensabil pentru sinteza ADN, sub formă de acid tetrahidrofolic acționând ca donator de grupări metil pentru sinteza acidului timidinic.

Acidul folic (acid pteroil glutamic) este luat de organism din legume verzi, cereale, ficat, carne. Nevoile zilnice sunt de 50 mg/zi.

Absorbția acidului folic se face la nivelul intestinului subțire, pe toată lungimea lui, dar mai ales la nivelul jejunului, printr-un mecanism activ. Dacă cantitatea de folat alimentar este foarte mare, acidul folic se poate absorbi și pasiv.

În plasmă, folații circulă legați de albumină, alfa$_2$-macroglobulină, transferină, la un titru de 5-15 ng/ml.

Rezervele de folați sunt repartizate în toate țesuturile, dar sunt epuizabile în 1-4 săptămâni.

Excreţia acidului folic se face pe cale urinară şi fecală.

Metabolismul vitaminei B_{12}

Vitamina B_{12} are o acţiune complexă, intervenind în regenerarea formei active a folaţilor şi în penetrarea folaţilor în celule.

Vitamina B_{12} este prezentă sub formă de cobalamine în diferite alimente, ficatul fiind cea mai bogată sursă. Nevoile cotidiene de 1 ng sunt acoperite de alimentaţia echilibrată.

În stomac, vitamina B_{12} este conjugată cu un transportor, factorul intrinsec. Acesta este o glicoproteină secretată de celulele fundice şi ale corpului gastric, care dimerizează şi fixează vitamina B_{12}. În această formă, este transportată până în ileonul terminal, unde este absorbită la nivelul celulelor cu marginea în perie.

În circulaţie, este fixată pe transportori specifici, transcobalaminele I, II şi III, care o duc la celule.

Rezerva esenţială este hepatică, suficientă pentru 4-5 ani. Excreţia se face pe cale biliară şi urinară.

Explorarea metabolismului vitaminei B_{12}:

- dozarea serică a vitaminei B_{12} (normal 200-400 pg/ml);
- testul Schilling se realizează administrând vitamina B_{12} radioactivă per os, după saturarea prealabilă a organismului cu vitamina B_{12} administrată pe cale intramusculară şi se măsoară radioactivitatea urinară; în anemia Biermer, unde există un deficit de factor intrinsec şi nu se poate absorbi vitamina B_{12}, eliminarea este sub 5% din cantitatea marcată administrată; în a doua etapă se cuplează administrarea vitaminei B_{12} marcate cu factor intrinsec; dacă factorul intrinsec era deficitar, va creşte eliminarea urinară de vitamina B_{12}; dacă există un deficit de receptor la nivelul ileonului terminal (ileita terminală, boala Crohn, tuberculoza ileo-cecală) nu se ameliorează absorbţia vitaminei B_{12};
- dozarea factorului intrinsec în sucul gastric.

SINDROMUL ANEMIC

Este definit de consecinţele scăderii numărului de globule roşii. Biologic se notează şi scăderea hemoglobinei şi a hematocritului.

Valorile normale ale celor trei parametri, în funcţie de sex, sunt redate în tabelul de mai jos.

Valori normale	Hb	Ht	GR
Bărbaţi	13-17 g/dl	40-51%	4,5-5,8 mil.
Femei	12-15 g/dl	36-46%	4,1-5,2 mil.

Nivelul de scădere indică gradul de severitate al anemiei:

- uşoară: Hb = 11-8 g%, Ht = 39-30%;
- medie: Hb = 8-6 g%, Ht = 30-22 %;
- severă: Hb = 6-2 g%, Ht = 22-10 %.

Principalele mecanisme de generare a sindromului anemic:

- hemoragia;
- scăderea duratei de viaţă a hematiilor: anemii hemolitice congenitale (sferocitoza ereditară, siclemia) şi dobândite (malarie, medicamente);
- scăderea ratei de formare a hematiilor: anomalii în formarea hemoglobinei şi anomalii ale funcţiei eritroblaştilor;
- reţinere şi distrucţie crescută a hematiilor intrasplenic (splenomegalie);
- creşterea volumului plasmatic (sarcină, splenomegalii).

Simptomatologia sindromului anemic este alcătuită din:

- simptomatologia bolii de bază;
- simptome datorate anemiei, variabile în funcţie de:
  - valoarea hemoglobinei;
  - vârsta pacientului;
  - rezervele cardiovasculare;
  - modalitatea şi rapiditatea instalării tabloului clinic.

EXPLORĂRI PARACLINICE UTILE ÎN INVESTIGAREA ANEMIILOR

Semiologia frotiului de sânge

Intensitatea culorii hematiilor este în funcţie de încărcarea lor cu fier. Cu scăderea cantităţii de fier din eritrocit, acestea devin palide, colorate doar pe margini şi cu centrul necolorat (anulocite). În funcţie şi de valoarea fierului seric există 2 posibilităţi:

- fierul seric scăzut şi anulocite în frotiu indică o anemie feriprivă;
- fierul seric crescut şi anulocite în frotiu: este necesară explorarea medulară pentru cercetarea rezervelor de fier din depozite (hemosiderină) şi căutarea prezenţei sideroblaştilor.

Aprecierea dimensiunilor eritrocitului:

- microcite (diametrul < 7,2 μ);
- normocite (diametrul între 7,2-7,9 μ);
- macrocite (diametrul 8-10 μ);
- megalocite (diametrul ≥ 10 μ).

Anomalii morfologice ale eritrocitului:

- microsferocite: hematii mici, cu diametrul de 5-6 μ, sferice, groase, foarte bine colorate, se întâlnesc în icterul hemolitic congenital Minkowski-Chauffard;
- ovalocite;
- stomatocite;
- eliptocite;
- eritrocite falciforme (în seceră);
- eritrocite în semn de tras la țintă;
- eritrocite cu aspect de pălărie mexicană;
- schizocite: eritrocite fragmentate, cu forme particulare (în anemiile hemolitice microangiopatice sau la protezații valvular);
- hematii policromatofile: apar în circulație forme mai tinere, cu o citoplasmă mai bazofilă, în anemiile hemolitice intens regenerative; dacă apar eritroblaşti în sângele periferic, dar numărul de reticulocite este scăzut, rezultatul trebuie coroborat cu puncția sau biopsia medulară;
- punctații bazofile în citoplasmă se întâlnesc în anemiile hemolitice prin intoxicații cu plumb, anilină, cobalt.

Studierea numărului de reticulocite indică dacă anemia este hipo, normo sau hiperregenerativă. Valori normale între 25000-75000/mm^3 sau 0,5-2%.

Puncția medulară

Măduva hematopoietică produce 100-250 miliarde globule roşii/24 ore, 70-150 miliarde plachete/24 ore, 50-60 miliarde globule albe/24 ore.

Puncția medulară se efectuează în stern (puncție sternală), creasta tibiei, spina iliacă postero-superioară, după prealabilă anestezie cu xilină. De fiecare dată, la aspirarea țesutului hematopoietic apare durere.

Puncția medulară este indicată în diagnosticul anemiilor hipo şi aregenerative, megaloblastice şi hipocrome (normo sau hipersideremice, nu hiposideremice).

Mielograma furnizează următoarele date:

- procente pentru fiecare serie hematopoietică:
  - linia eritroblastică 10-30% (proeritroblast, eritroblast bazofil, ortocromatofil, acidofil);
  - linia granulocitară a polimorfonuclearelor neutrofile 50-70% (mieloblast, promielocit, mielocit, metamielocit, granulocit);
  - linia granulocitară a polimorfonuclearelor eozinofile şi bazofile 2-3%;
  - linia monocitară 2-3%;
  - limfocite, plasmocite 20%;
  - celule suşă nediferențiate 1-2%;
  - raportul linie eritroblastică/linie granulocitară este 1/3-1/4;

- linia plachetară este neuniform repartizată în măduva osoasă; este suficientă prezența a 1-2 celule;

➢ bogăția celulară:
- măduva săracă în limfocite: aplastică;
- măduva bogată în limfocite: leucemie limfatică cronică;

➢ semnificația echilibrului piramidal al fiecărei linii: formele mature trebuie să predomine asupra celor tinere; predominanța formelor tinere apare în leucemie.

Biopsia medulară completează datele furnizate de puncția medulară și este indispensabilă în diagnosticul unor afecțiuni ca mielofibroza, leucemii, limfoame.

Puncția ganglionară (adenograma):

➢ limfocite 90-95%;
➢ limfoblaști 1-3%;
➢ plasmocite 0,5-2%;
➢ celule reticulare 0,5-2%.

Puncția splenică (splenograma) este rar utilizată datorită accidentelor hemoragice.

Investigații speciale în anemiile hemolitice

Evidențierea sediului hemolizei și măsurarea duratei de viață a globulelor roșii se face prin marcarea acestora cu Cr^{51}. Durata de viață este măsurată ca timpul de înjumătățire a izotopului (normal 128-132 zile). Sub 100 de zile hemoliza se consideră prezentă, între 80-90 de zile hemoliza este minimă, iar între 5-10 zile, hemoliză severă. Se pot remarca sediile de sechestrare ale globulelor roșii: distrugerea este realizată preferențial splenic sau egal în ficat și splină.

Măsurarea rezistenței osmotice: se fac diluții succesive de ser fiziologic și se urmărește momentul la care începe hemoliza. În mod normal apare la concentrația de 4,8 g%o; când apare la 7 g%o este precoce. Rezistența osmotică scade în sferocitoză și crește în talasemii, hemoglobinopatii, anemii cronice autoimune. Se poate realiza și un test al autohemolizei, corectat cu glucoză în anemiile hemolitice congenitale și corectat cu glucoză și alți factori în anemiile hemolitice consecutive enzimopatiilor.

Testarea alcalinorezistenței: hemoglobina fetală este alcalino-rezistentă; celelalte hemoglobine se lizează. Testul este util în talasemie.

Testul Ham-Dacie (hemoliza globulelor roșii în ser acidifiat) este pozitiv în hemoglobinuria paroxistică nocturnă.

Testul Coombs direct și indirect pentru diagnosticarea anemiilor hemolitice autoimune.

Determinarea bilirubinei indirecte și a stercobilinogenului fecal, ambele crescute în anemiile hemolitice.

Electroforeza hemoglobinei, utilă în diagnosticul hemoglobinozelor și hemoglobinopatiilor.

Analiza cromatografică a aminoacizilor constituienţi ai lanţurilor de globină

Dozarea methemoglobinei: utilă în diagnosticul methemoglobinemiei congenitale şi dobândite.

Testul de siclizare pentru diagnosticarea anemiei cu celule falciforme (în mediu sărac în oxigen, hematiile iau forma caracteristică de seceră, prin modificarea structurii stoechiometrice).

ANEMII HIPOCROME

Anemiile rezultate din perturbări în sinteza hemului sau a globinei sunt anemii hipocrome şi au următoarele cauze:

- tulburări în metabolismul fierului: carenţe de fier şi anemia bolilor cronice;
- tulburări în sinteza porfirinelor şi hemului: anemii sideroblastice, intoxicaţia cronică cu plumb (imposibilitatea încorporării fierului în protoporfirină);
- tulburări în sinteza globinei: thalasemii şi hemoglobinopatii.

ANEMII FERIPRIVE

Metabolismul fierului

O dietă normală realizează un aport zilnic de 10-20 mg fier, din care se resoarbe 5-10 %. În stările cu deficit de fier absorbţia creşte la 20-30%. Consumul unor alimente sau medicamente poate interfera absorbţia fierului: fitaţi din cereale, cazeina din lapte, consum de argilă sau amidon la cei cu sindrom pica.

Din alimente se absorb 1-2 mg fier zilnic. Fierul feric alimentar (Fe^{3+}) este transformat de sucul gastric acid în fier feros (Fe^{3+}) şi absorbit în duoden şi intestinul subţire, printr-un proces activ.

Pierderile zilnice sunt de 1 mg/zi la bărbaţi şi 1,5-2 mg/zi la femei, prin sudoraţie, descuamaţie epitelială, înnoirea celulelor mucoasei intestinale.

Cantitatea totală de fier din organism, de aproximativ 4 g, este repartizată în:

- proteinele care conţin gruparea hem (hemoglobină, mioglobină, citocromi);
- transferină (asigură transportul fierului spre măduva hematogenă);
- feritină, hemosiderină (forme de stocare a fierului).

În circulaţie, fierul este legat de proteinele purtătoare, în formă insolubilă fiind toxic pentru organism.

În procesul de formare a globulelor roşii, eliberarea fierului se face prin legarea transferinei la un receptor specific celular, cu internalizarea micropinocitotică a complexului receptor-fier în vacuole acide şi eliberarea fierului, după care complexul receptor-transferină este reciclat. Fierul va intra în mitocondrie şi va fi încorporat enzimatic în protoporfirine pentru formarea hemului.

Feritina este alcătuită dintr-un înveliş proteic sferic, format din unităţi de apoferitină, ce protejează la interior nucleul central care înglobează 4000 molecule de fier. Feritina circulantă reflectă rezervele de fier ale organismului, având o concentraţie normală între 12-325 ng/ml.

Hemosiderina, alcătuită din agregate de feritină, care şi-au pierdut parţial învelişul proteic, este un derivat insolubil, iar fierul conţinut este mai puţin accesibil eritropoiezei decât cel din feritină. Atât hemosiderina cât şi feritina se găsesc în macrofagele tisulare, dar disponibilitatea de eliberare a fierului de la acest nivel este scăzută în infecţii, inflamaţii şi neoplazii.

Evoluţia deficitului de fier:

- depleţie de fier fără anemie:
  - fierul din depozite, hemosiderina şi feritina scăzute;
  - fierul seric normal, concentraţia hemoglobinei normală;
  - pentru diagnostic: puncţie sternală, măsurarea feritinei plasmatice;
- anemie moderată:
  - scăderea fierului seric;
  - scăderea indicelui de saturare a siderofilinei;
- anemie severă, hipocromă, microcitară (s-a pierdut aproximativ 50% din capitalul de fier al organismului).

Cauzele deficienţei de fier:

- depozite scăzute: prematuritate, sarcini repetate;
- alimentaţie inadecvată: vegetală;
- nevoi crescute: sarcină, lactaţie, creştere;
- pierderi crescute: malabsorbţie (hipoclorhidrie, boală celiacă), parazitoze (anchilostomiază, trichiuroză, strongiloidoză), hemoragii cronice, hemoliza intravasculară cronică.

Manifestările clinice dominante sunt oboseala, cefaleea, vertijul, iritabilitatea, dispnea, palpitaţiile.

Astenia se explică atât prin anemie, cât şi prin deficitul de fier. Acesta influenţează toate metabolismele organismului unde sunt implicate moleculele heminice, mai ales citocromii. Aceasta explică de ce tratamentul marţial duce la o ameliorare rapidă a asteniei, deşi nu corectează rapid anemia, prin ameliorarea funcţiei respiratorii celulare.

În evoluţie, apar şi alte simptome şi semne:

- tulburări digestive: dureri la nivelul limbii şi mucoasei bucale, disfagie înaltă, postcricoidiană (sindromul Plummer-Vinson şi Paterson-Kelly), inapetenţă, dureri epigastrice, tulburări de tranzit, uneori fenomene de proctită, urmare a atrofiei şi inflamaţiei mucoasei digestive;
- modificări ale tegumentelor, mucoaselor şi fanerelor:
  - paloare caracteristică cu nuanţă deschisă;

- piele uscată, aspră, lipsită de elasticitate;
- stomatită angulară (ulcerații și ragade comisurale);
- atrofia papilelor linguale (limba depapilată),
- ozena;
- păr uscat, friabil, albeşte precoce;
- unghiile prezintă fenomene distrofice, sunt fragile, casante, plate (platonichie), concave (coilonichie), fără luciu, unghii "în frunză veştedă";

➢ pica, pervertirea apetitului (pagofagie, geofagie);
➢ tulburările cardio-respiratorii sunt proporționale cu gradul anemiei dar și cu starea anterioară a aparatului cardio-vascular, fiind mai accentuate la pacienții cu cardiopatie ischemică sau valvulopatii;
➢ splenomegalie în 10% din cazuri;
➢ inflamația mucoasei genitale la femei.

Examene de laborator:

➢ în anemiile moderate, indicii eritrocitari se mențin normali, apoi, după agravarea anemiei, scad volumul eritrocitar mediu (microcitoză) și concentrația medie de hemoglobină eritrocitară (CHEM);
➢ la examenul frotiului se constată anizocitoză, poikilocitoză, anulocite, hematii "în țintă";
➢ hematiile au rezistență osmotică crescută;
➢ reticulocitele au valori normale;
➢ trombocitele pot fi normale, scăzute sau crescute;
➢ fierul seric poate ajunge la valori foarte scăzute;
➢ capacitatea totală de legare a fierului (total iron-binding capacity - TIBC) este crescută (valori normale 250-400 µg/dl);
➢ valorile feritinei scad sub 10 ng/ml (valori normale 12-325 ng/ml);
➢ protoporfirina eritrocitară este scăzută (valori normale 30-80 µg/dl de hematii);
➢ studiul măduvei osoase:
  - hiperplazia măduvei osoase;
  - eritroblaşti feriprivi (citoplasma foarte densă, cu franjuri);
  - absența granulelor de fier în macrofagele măduvei la colorația cu albastru de Prusia (metoda Perls).

ANEMIA POSTHEMORAGICĂ ACUTĂ

Simptomatologia depinde de importanța și viteza pierderii sangvine:

- 500 ml: frecvent asimptomatică, puls şi tensiune arterială normale; la unele persoane poate apare sincopa vagală;
- 750 ml: tahicardie moderată, chiar la eforturi mici, hipotensiune arterială ortostatică;
- 1-2 litri: tahicardie la eforturi minime şi în repaus, puls de amplitudine redusă, filiform, scăderea tensiunii arteriale şi în clinostatism, tegumente palide, umede, reci, bolnav agitat, anxios, ce prezintă senzaţia de sete, de lipsă de aer, poate prezenta lipotimie la ridicarea în ortostatism;
- peste 2 litri: scăderea presiunii venoase centrale, şoc, pierderea conştienţei.

Cele mai frecvente cauze sunt ulcerul gastric şi duodenal la bărbat şi sarcina tubară ruptă la femeie.

Tabloul hematologic evoluează în 3 faze:

- faza I (primele 24 de ore de la declanşarea hemoragiei): creşterea trombocitelor la peste 400.000/mm^3, globule albe ≥ 10.000/mm^3 cu neutrofilie, valorile hemoglobinei şi hematocritului normale prin hemoconcentraţie;
- faza II (24-72 ore de la debut): hemoglobina şi hematocritul scad brusc, proporţional cu gradul sângerării, cresc reticulocitele > 5%, hipoproteinemie prin diluţie, scăderea clorului seric, creşteri uşoare ale bilirubinei indirecte şi ale azotemiei;
- faza III: revenire la normal în 3 săptamâni, dacă hemoragia s-a oprit.

ANEMIA DIN BOLILE CRONICE

Aceste anemii pot însoţi diverse afecţiuni cronice:

- infecţiile cronice: tuberculoză, endocardită bacteriană, abces pulmonar, osteomielită, pielonefrită cronică;
- inflamaţiile cronice: poliartrită reumatoidă, vasculite, lupus eritematos sistemic, boală Crohn, neoplazii.

În aceste condiţii, sindromul anemic se produce prin mai multe mecanisme:

- tulburarea metabolismului fierului:
  - retenţia fierului în macrofage;
  - hiposideremie;
  - creşterea rezervelor de fier;
  - siderofilina scade prin deficit de sinteză şi catabolism crescut;
- hemoliză moderată;
- tulburarea funcţiei medulare eritropoietice: scăderea eritropoietinei, inhibiţie medulară.

Simptomatologia clinică asociază sindromul anemic cu simptomele şi semnele bolii de bază.

Explorări de laborator:

- caracteristicile anemiei: normo sau hipocromă, normo sau microcitară;
- poate exista leucocitoză cu neutrofilie sau trombocitoză;
- fierul seric scăzut;
- capacitatea totală de saturare a siderofilinei scăzută;
- feritina normală sau crescută.

ANEMII SIDEROBLASTICE

Acest tip de anemii se caracterizează printr-un deficit în sinteza porfirinelor, ceea ce induce diminuarea producerii hemului, creşterea captării celulare a fierului şi o eritropoieză ineficientă.

În măduva osoasă este caracteristică prezenţa sideroblaştilor inelari, precursori eritroizi anormali, cu granule de fier dispuse perinuclear.

Clasificare:

- anemii sideroblastice ereditare: transmitere recesivă legată de cromosomul X, mai frecvente la bărbaţi;
- anemii sideroblastice dobândite:
  - idiopatice: mai frecvente la vârstnici, uneori legate şi de prezenţa unor anomalii cromosomiale;
  - boli inflamatorii şi neoplazice: poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, eritroleucemie (sindromul Di Guglielmo), mielom multiplu, metaplazie mieloidă cu mielosclerozâ, carcinoame;
  - consumul cronic de etanol;
  - intoxicaţii cu plumb;
  - utilizarea unor medicamente (hidrazidă, cloramfenicol, ciclofosfamidă).

Examene de laborator:

- neutropenia şi trombocitopenia apar associate, mai ales în anemia sideroblastică idiopatică a vârstnicului;
- la examinarea frotiului de sânge periferic se decelează două populaţii eritrocitare concomitente, una hipocromă şi microcitară, alta macrocitară;
- splenomegalia este prezentă în 30-40% din cazuri;
- 10% din cazuri se transformă în leucemii acute;
- la puncţia medulară este caracteristică prezenţa sideroblaştilor inelari, care prezintă perinuclear, în citoplasmă, un inel de granule cu fier, alcătuite din mitocondrii care conţin depozitat fier între cripte, ce se evidenţiază cu albastru de Prusia.

ANEMIILE HEMOLITICE

Anemiile hemolitice rezultă dintr-o distrugere accelerată a eritrocitelor. În cele 120 de zile de viaţă, eritrocitul pierde gradat activitatea enzimatică, devine mai dens, mai puţin deformabil, fiind mai vulnerabil pentru hemoliza fiziologică la sfârşitul acestei perioade

În anemiile hemolitice durata de viaţă a eritrocitului scade considerabil la câteva zile sau ore. Deoarece măduva osoasă hematogenă poate creşte de circa 8 ori producţia de eritrocite, distrugerea accelerată a hematiilor poate fi total supleată şi, între anumite limite, starea de hemoliză poate fi total compensată.

Din punct de vedere etiologic, anemiile hemolitice pot fi:

- intrinseci:
  - prin deficit de membrană sau citoschelet: sferocitoza ereditară, eliptocitoza ereditară, hemoglobinuria paroxistică nocturnă;
  - prin deficit enzimatic: glucoză-6-fosfat-dehidrogenază, piruvatkinază;
  - hemoglobinopatii: variante structurale (siclemia) şi anomalii cantitative (thalasemia);
- extrinseci:
  - autoimune: cu anticorpi la cald şi anticorpi la rece;
  - alloimune;
  - mecanice;
  - microangiopatice.

Hemoliza poate fi intra şi extravasculară.

Hemoliza intravasculară este relativ rară şi apare în:

- reacţii transfuzionale caracterizate prin eritroclazie importantă;
- disfuncţii ale protezelor cardiace;
- hemoglobinuria paroxistică à frigore;
- boala aglutininelor la rece;
- şocul termic;
- infecţii cu Clostridium perfringens, Bartonella baciliformis.

După hemoliza intravasculară, hemoglobina este eliberată în plasmă şi se leagă rapid de haptoglobină, hemopexină sau albumină şi nivelul lor plasmatic scade deoarece sunt eliminate din circulaţie de macrofagele hepatice. Când cantitatea de hemoglobină rezultată din hemoliză este excedentară pentru proteinele de cuplare apare hemoglobinuria, care poate conduce la insuficienţă renală cronică.

Hemoliza extravasculară are loc la nivelul splinei şi ficatului şi este mai frecventă decât cea intravasculară. Caracteristici:

- creşte titrul plasmatic al fierului;
- scade haptoglobina;

- nu apare hemoglobină liberă;
- creşte LDH prin distrugere crescută de hematii.

ANEMII HEMOLITICE INTRINSECI
ANEMIILE HEMOLITICE PRIN DEFECT DE MEMBRANĂ
Sferocitoza ereditară (icterul Minkowski-Chauffard)

Boală cu transmitere ereditară autosomal dominantă, cu o prevalenţă de 1/5000 cazuri.

Defectul constă în scăderea flexibilităţii şi creşterea fragilităţii eritrocitelor, datorită unor anomalii în calitatea şi cantitatea unor proteine membranare, spectrina şi ankyrina. Eritrocitele au formă microsferocitară şi rezistenţă osmotică scăzută. În 30% din cazuri nu apare sindromul anemic, deoarece hemoliza este compensată.

Pacienţii prezintă:

- splenomegalie;
- litiază biliară simptomatică cu calculi pigmentari bilirubinici;
- icter intermitent în legătură cu stările de stress psihic, infecţii, sarcină;
- ulcere de gambă prin deformabilitate eritrocitară scăzută.

În infecţiile virale (parvovirusul B 19) pot apare uneori crize aplastice.

Date de laborator:

- ↑ bilirubina indirectă şi LDH;
- pe frotiul de sânge periferic se decelează o populaţie uniformă de microsferocite, hipercrome (deviaţie la stânga a curbei Price Jones);
- fragilitatea osmotică este crescută;
- durata de viaţă scade (măsurată prin marcarea eritocitelor cu crom 51).

Splenectomia este utilă şi îmbunătăţeşte mult prognosticul.

Eliptocitoza ereditară

Este o anomalie de membrană asemănătoare, cu transmitere autosomal dominantă şi prevalenţa 1/10.000 în populaţie. Defectele proteinei 4.1 (uneori proteina 4.1 absentă) şi glicoforinei C conduc la anomalii de legare între moleculele de spectrină sau între spectrină şi ankyrină, dar rezistenţa osmotică este normală.

Hemoglobinuria paroxistică nocturnă (sindromul Marchiafava – Micheli)

Se caracterizează printr-un defect dobândit al membranei, ceea ce îi conferă o susceptibilitate crescută faţă de activitatea litică a complementului. Defectul propriu-zis constă în absenţa factorului de degradare accelerată a comple-

mentului (DAF – decay accelerating factor), o proteină legată de fosfatidil-inozitol, ce inactivează componenta C_3 a complementului, după legarea ei de membrana eritrocitară. În acest fel, deficitul de DAF conduce la o suscepibilitate crescută a hematiilor la acțiunea litică a C_3.

Defectul interesează și celelalte serii hematopoietice, astfel încât leucopenia și trombocitopenia sunt comune.

Boala este mai frecventă la subiecții tineri de sex masculin și se manifestă prin hemoglobinurie matinală, consecutivă hemolizei nocturne. Crizele frecvente pot antrena un deficit de fier care va agrava anemia. Boala se complică frecvent și cu tromboze în teritoriul venos port sau mezenteric.

Diagnosticul de laborator se stabilește pe baza evidențierii anemiei normo sau microcitare, asociată cu trombocitopenie și leucopenie, evidențierea hemosiderinei urinare și testul Ham care dovedește sensibilitatea crescută a eritrocitelor la liza prin complement, după acidifierea serului. Testul este reproductibil și prin plasarea hematiilor în soluție de glucoză hipotonă, dar este mai puțin specific. Testul Coombs este negativ. Spre deosebire de celelalte anemii hemolitice, măduva osoasă este hipocelulară.

O parte din cazuri pot evolua spre leucemii sau aplazii medulare.

ANEMIILE HEMOLITICE PRIN DEFICITE ENZIMATICE

Deficitul de glucoză-6-fosfat-dehidrogenază

Eritrocitele depind de glicoliza aerobă, cu producerea de ATP și 2,3 – difosfoglicerat. ATP este necesar pentru menținerea flexibilității membranei eritrocitare și pentru a susține pompa de sodiu-potasiu membranară.

Boala are o frecvență de 40% în Orientul Mijlociu și 20% în Africa. Transmiterea este genetică, legată de cromosomul X și boala este mai frecventă la bărbați.

Clinic, boala evoluează sub forma unor atacuri acute de hemoliză declanșate de expunerea la substanțe și droguri oxidante (antimalarice, sulfonamide) sau de consumul unei specii de fasole (Vicia fava), manifestările acute fiind cunoscute sub denumirea de favism.

Anemia este microcitară, în cazul hemolizei intravasculare apar methemoglobinemia și hemoglobinuria. Hemoglobina precipită intracelular și formează corpi Heinz.

Deficitul de piruvatkinază

Are transmitere autosomal recesivă, dar frecvența este relativ egală la cele două sexe și zonele geografice cele mai expuse sunt Europa de Nord și zona mediteraneană.

Deficienţa în piruvatkinază conduce la o scădere a glicolizei şi a producţiei de ATP, urmată de distrugerea crescută a hematiilor în splină.

Pacienţii prezintă grade variate de anemie moderată, splenomegalie, reticulocitoză şi hematii cu aspect particular, "în arici".

HEMOGLOBINOPATII

Hemoglobinopatiile sunt caracterizate prin anomalii de structură ale hemoglobinei, ce reunesc o singură substituţie în lanţul de aminoacizi, rezultând tipurile de hemoglobină: Hb S, Hb C, Hb E şi alte peste 200 variante rare.

Cea mai frecventă este tara de hemoglobină S, cu răspândire egală la cele două sexe, homozigoţii (Hb SS) fiind mult mai susceptibili pentru apariţia anemiei, decât heterozigoţii (Hb AS). Heterozigoţii sunt, în schimb, protejaţi faţă de infecţia cu Plasmodium malariae.

Afecţiunea este răspândită în proporţie de 45% în Africa Tropicală, 25% în Marea Britanie, 10% în zona afro-caraibeană.

Pentru apariţia hemoglobinei S se produce o mutaţie în al 6-lea codon al lanţului β, prin substituţia valinei cu acidul glutamic. Hemoglobina S polimerizează în stare de hipoxie, modifică forma globulelor roşii (hematii în seceră), care aglutinează în vasele mici producând microtromboze.

Manifestările clinice:

- sindromul mână-picior, cu edem al degetelor (dactilita);
- infarctele pulmonare sunt urmate de sindrom de detresă respiratorie şi mortalitate crescută;
- la nivelul cordului există o hipertrofie biventriculară şi o susceptibilitate crescută la infarcte;
- ulcere cronice ale gambelor, localizate în special perimaleolar;
- crize dureroase caracteristice, ischemice, la nivelul oaselor şi articulaţiilor; uneori apare necroza aseptică a capului femural sau a humerusului;
- la nivel retinian se produce neovascularizaţie, sau chiar deslipire de retină;
- hipertrofie hepatică;
- litiaza biliară pigmentară;
- datorită infarctelor splenice repetate se produce autosplenectomie;
- glomeruloscleroză progresivă, necroză tubulară şi corticală, infarct medular renal;
- hemiplegie, convulsii;
- priapism.

Modificări hematologice:

- anemie severă (Hb 6-8 g/dl, Ht 18-24%);
- reticulocite >15%, hematii "în seceră", eritroblaşti în periferie;

- cresc bilirubina şi LDH;
- scade haptoglobina;
- la electroforeza hemoglobinelor se observă migraţia unei benzi unice între HbA_2 şi HbA;
- teste de identificare a hemoglobinei S – sickledex.

SINDROAMELE TALASEMICE

Talasemia este o anemie cu grade variate de severitate, care are la bază un defect cantitativ în sinteza lanţurilor beta. Bolnavii se întâlnesc frecvent în bazinul mediteraneean. Sindroamele talasemice realizează următoarele forme clinice:

- thalasemia major – anemia Cooley;
- thalasemia intermedia;
- thalasemia minor.

Thalasemia major

Pentru thalasemia major starea de purtător este frecventă în ţările mediteraneene (10-20% din populaţie în Italia şi 5-15% în Grecia).

Sinteza lanţurilor β este scăzută (forma β+) sau absentă (forma β^0) şi sinteza lanţurilor α este normală. În consecinţă, Hb A_1 formată din lanţuri α şi β+ se va găsi în cantitate mică, alături de Hb A_2 (lanţuri α şi δ) şi Hb F (lanţuri α şi γ).

Clinic:

- deficit statural în anemiile severe;
- afectare cardiacă prin hemosideroză;
- hepatomegalie şi splenomegalie;
- litiaza pigmentară;
- tulburări endocrine: diabet zaharat, deficitul creşterii, defecte de implantare dentară, micrognaţie, pubertate întârziată, hipogonadism;
- infecţii;
- ulcere de gambă recurente.

Hematologic:

- Hb 2-4 g/dl, reticulocite 4-10%, hematii "în ţintă", hipocromie, microcitoză, schizocite şi eritroblaşti;
- prezenţa corpilor Howell-Jolly în hematii;
- HbA_1 absentă sau în cantitate foarte redusă, prezenţa Hb A_2 şi Hb F;
- fierul seric şi feritina sunt crescute;
- modificări la radiografia de craniu: lărgirea diploei (frunte bombată), craniu "în perie".

Thalasemia intermedia se numeşte astfel pentru că are caractere intermediare, şi este mai bine tolerată, în locul lanţului β, fiind prezente în diverse combinaţii, lanţurile β+, β^0 sau δ şi β. Frecvent se observă cardiomiopatie şi hemosideroză secundare încărcării cu fier.

Thalasemia minor este de obicei asimptomatică, diagnosticul fiind întâmplător. Hb A_2 nu creşte mai mult de 3-7%, iar fierul seric este normal.

Sindroamele alfa talasemice, ce rezultă din anomalii în sinteza lanţurilor alfa, sunt forme grave, mai frecvente în Extremul Orient. Adeseori feţii mor prin hidrops fetal. Pot fi şi forme intricate între sindroamele talasemice şi hemoglobinoza S. Importantă pentru diagnostic este electroforeza hemoglobinei.

ANEMII HEMOLITICE EXTRINSECI

Anemia hemolitică autoimună

Prevalenţa este de 10/100.0000, cu frecvenţă maximă între 50-60 ani, mai mult la sexul feminin.

Clasificarea anticorpilor:

- anticorpi activi la 37°C (Ig G, în prezenţa fixării de complement):
  - forme idiopatice;
  - dezordini limfoproliferative (leucemii limfatice cronice, limfoame maligne non-hodgkiniene);
  - lupus eritematos sistemic;
  - substanţe medicamentoase ce acţionează ca haptenă;
- anticorpi activi la rece:
  - boli imunoproliferative (IgM monoclonal): macroglobulinemia Waldenstrom;
  - boala hemaglutininelor la rece;
  - infecţia cu Mycoplasma (autoanticorpi anti-I);
  - mononucleoza infecţioasă (autoanticorpi anti-I);
  - hemoglobinuria paroxistică la rece (Ig G anti antigen P).

Hemoliza poate fi extravasculară, având loc în splină şi ficat, sau se poate produce intravascular în anemiile cu anticorpi la rece (Ig M fixează uşor complementul).

Tabloul clinic se caracterizează prin anemie, splenomegalie, icter moderat. În anemiile hemolitice cu anticorpi la rece simptomatologia include şi fenomene de acrocianoză la nas, pometi, degetele de la mâini şi de la picioare.

Testul Coombs direct este pozitiv dacă anticorpii formaţi sunt prezenţi pe suprafaţa hematiilor. Dacă autoanticorpii sunt în cantitate prea mare ei pot fi prezenţi şi în plasmă şi testul Coombs indirect este pozitiv. Uneori, anemiile hemolitice autoimune se pot însoţi şi de trombocitopenii autoimune (sindromul Evans).

Anemia hemolitică de cauză mecanică se întâlneşte în hemoglobinuria de marş şi la unii pacienţi cu proteze valvulare.

Bolnavii pot prezenta icter (bilirubina indirectă crescută), iar la examenului sângelui periferic: reticulocitoză, schizocite, acantocite.

Anemia hemolitică microangiopatică este produsă prin fluxul turbulent creat prin defecte în peretele vascular sau microtrombi:

- defect parietal: hipertensiune arterială malignă, purpura trombotică trombocitopenică;
- activarea primară a coagularii: coagularea intravasculară diseminată (traumatisme, tumori, septicemii cu germeni gram negativi);
- defect parietal şi activarea coagulării (lupus eritematos sistemic, proteze mecanice, sindromul Merritt – Kasabach cu hemangiom gigant, cancere metastatice: carcinom de prostată). Pacienţii au predispoziţie la sângerare dar şi la tromboză. Pe frotiu sunt prezente schizocite şi acantocite.

ANEMII MACROCITARE ŞI MEGALOBLASTICE

Necesarul de vitamină B_{12} este de 1-3 µg/zi, realizându-se astfel un stoc de vitamina B_{12} de 2-3 mg, suficient pentru 4 ani. Necesarul de acid folic este de 100 µg/zi, rezerva de folaţi de 10 mg fiind suficientă pentru 4 luni.

Etiologia anemiilor macrocitare:

- insuficienţa aportului: la vegetarienii consecvenţi;
- malabsorbţie:
  - gastrică:
    - gastrita atrofică imunologică cu lipsa factorului intrinsec (anemia Biermer propriu-zisă);
    - deficit congenital de factor intrinsec;
    - gastrectomii totale;
  - intestinală:
    - ileita Crohn;
    - consum competitiv printr-o floră bacteriană foarte abundentă în sindromul de ansă oarbă, maladia celiacă, rezecţii de ileon, maladia Immerslund, botriocefaloza;
- exces de utilizare în neoplazii;
- tulburări de transport: deficit congenital în transcobalamină II;
- deficit în coenzime ale vitaminei B_{12};
- carenţe după tratament îndelungat cu anumite medicamente: colchicină, neomicină.

Anemia etilismului cronic este absentă la etilicii bine nutriţi, la care se constată numai o tendinţă la macrocitoză (VEM 100-110 μ^3). Anemia apare prin asocierea cu deficienţa în folaţi, boli hepatice, sau prin efectul toxic direct al etanolului.

Tabloul hematologic se caracterizează printr-o anemie macrocitară asociată cu trombocitopenie dar lipsesc anizopoikilocitoza şi polimorfonuclearele hipersegmentate.

Anemia prin droguri apare după tratament cu hidroxiuree, 6-mercaptopurină, azatioprină, metotrexat.

Anemia megaloblastică (pernicioasă sau Addison-Biermer)

Se întâlneşte cu o frecvenţă de 25 cazuri noi/100.000, peste vârsta de 40 ani, femeile sunt mai afectate decât bărbaţii, istoricul familial este pozitiv în 30% din cazuri.

Anemia megaloblastică se produce prin absenţa factorului intrinsec datorită agresiunii autoimune şi se asociază frecvent cu mixedem şi vitiligo. Gastrita autoimună apare prin anticorpi anti factor intrinsec (blocanţi şi precipitanţi) în 55% din cazuri şi se soldează cu un deficit de vitamină B_{12}.

În măduva osoasă, hematopoieza normală este înlocuită cu hematopoieza megaloblastică, rezultând gigantocite care din punct de vedere hematologic sunt foarte fragile, explicând hemoliza importantă a precursorilor, cu hiperbilirubinemie indirectă de şunt.

Caracteristici clinice:

- coloraţie palid – gălbuie a tegumentelor;
- cheiloză angulară şi glosită Hunter, cu limbă lăcuită, dureroasă;
- manifestări cardiace: angină, insuficienţă cardiacă congestivă;
- anorexie, scădere în greutate;
- diaree sau constipaţie;
- rar splenomegalie gradul I;
- neuropatie periferică, prin afectarea tecii de mielină, cu anestezie în bandă, hipo sau hiperestezie simetrică la extremităţi;
- atrofie optică;
- degenerescenţă cordonală: absenţa sensibilităţii vibratorii, sindrom pseudotabetic, spasticitate, reflexe vii, prezenţa semnului Babinski;
- tulburări psihice: iritabilitate, tulburări de memorie, demenţă, deliruri sistematizate, stări depresive.

La aceşti bolnavi anemia este foarte severă, dar, fiind instalată într-o perioadă lungă de timp, este relativ bine tolerată.

Hematologic:

- anemie macrocitară (VEM > 100 μ^3), normocromă, aregenerativă;
- leucopenie cu deviere la dreapta a formulei lui Arneth şi trombocitopenie;

- pe frotiul sangvin macrocite ovale, anizocitoză, poikilocitoză, policromatofilie, prezența de punctații bazofile, corpusculi Jolly;
- măduvă hipercelulară: hiperplazie eritroidă, precursori tipici, metamielocite gigante;
- vitaminemia B_{12} < 100 ng/L și folați scăzuți sau normali;
- cresc LDH și bilirubina indirectă;
- testul Schilling patologic dar corectabil prin adăugarea de factor intrinsec;
- anticorpi anti celule parietale prezenți în 90% din cazuri.

După gastrectomia totală sau parțială, în 10-15% din cazuri, apare o anemie macrocitară, dar megaloblastoza se constată la toate celulele proliferante: mucoasa bucală, limba, intestinul subțire, colul, vaginul și uterul.

Anemia prin deficiență de folați

Nevoile zilnice de 100 μg/zi sunt asigurate de o rezervă de 10 mg, timp de 4 luni.

Cauze:

- deficiențe nutriționale: alcoolism, vârsta înaintată, tulburări psihice;
- malabsorbție: boala celiacă, boala Crohn, maladia Whipple, sclerodermie;
- utilizare excesivă: anemie hemolitică;
- cerere crescută: boli mieloproliferative, sarcină;
- droguri antagonice folatului: metotrexat, trimetoprim, anticonvulsivante.

Diagnosticul este facilitat de dozarea folatului seric care scade sub 3μg/L și a folatului erotrocitar care scade sub 160 μg/L.

ANEMIILE DIN APLAZIILE MEDULARE

Anemia aplastică este afecțiunea caracterizată prin reducerea țesutului hematopoietic, ceea ce conduce la o afectare concomitentă a tuturor liniilor celulare sangvine:

- anemie normocromă, aregenerativă, cu reticulocite sub 25 000/mm3;
- leucopenie sub 3000/mm3 cu neutropenie sub 500/mm3;
- trombocitopenie sub 50 000/mm3.

Etiologie:

- radiații ionizante (radiologie, radioizotopi);
- intoxicații profesionale cu benzol sau produșii chimic asemănători;
- acțiunea toxică a unor medicamente: antimalarice de sinteză, săruri de aur, cloramfenicol, preparate de arsen, neuroleptice;
- acțiunea asupra măduvei osoase a unor virusuri;
- aplazia medulară genetic determinată (sindromul Fanconi);

- anemiile aplazice ce preced leucemia (stări preleucemice).

Debutul este insidios, prin astenie progresivă, dispnee, manifestări hemoragice sau infecţioase.

Pentru diagnostic este esenţială puncţia medulară care remarcă hipocelularitatea tuturor liniilor hematopoietice.

SEMIOLOGIA ŞI PATOLOGIA SERIILOR GRANULOCITARĂ, MONOCITARĂ ŞI LIMFOPLASMOCITARĂ

DATE GENERALE

Producerea celulelor seriei granulocitare porneşte de la celula suşă, de la care se face diferenţierea în mieloblast. Mieloblastul va suferi etapa diferenţierii şi maturaţiei, trecând prin următoarele etape: promielocit, mielocit, metamielocit, polimorfonuclear nesegmentat şi segmentat. Pentru diferenţierea mieloblastului în promielocit şi mielocit este nevoie de 3-8 zile. Metamielocitul trece în polimorfonuclear în 10-12 zile. Timpul de semiviaţă pentru polimorfonucleare este de 10 ore, ele migrând din circulaţie în diverse ţesuturi.

Diferenţierea de la celula pluripotentă la monoblast, promonocit şi monocit necesită circa 2 zile. Circulaţia monocitului se realizează în 3 zile, apoi se fixează în ţesuturi ca macrofag pentru circa 1-2 luni.

Explorarea seriei granulocitare se realizează prin:

- studiul frotiului sangvin;
- studiul mielogramei: puncţie şi biopsie medulară;
- explorarea citochimică şi citoenzimologică cu identificarea activităţii peroxidazei, fosfatazei alcaline leucocitare, colinesterazei;
- cinetica granulopoiezei prin marcarea celulelor cu fosfor radioactiv.

NEUTROPENII

Neutropenia este definită prin scăderea numărului de polimorfonucleare neutrofile sub 1800/mm^3, dar menţinând totuşi valori de peste 500/mm^3 (500/mm^3 > $PN_N \leq 1800/mm^3$).

Cauze:

- infecţioase: germeni piogeni, febra tifoidă, bruceloza, tuberculoza miliară, infecţii virale, infecţii fungice şi parazitare;
- imune (auto şi alloimune): lupus eritematos diseminat, sindrom Felty;

- medicamentoase: antiinflamatoare nesteroidiene (fenilbutazonă, indometacin), săruri de aur, cotrimoxazol, sulfamide, cloramfenicol, antimalarice, antidepresive, antiepileptice;
- neutropenia cronică benignă familială la populațiile de culoare;
- hipersplenismul.

AGRANULOCITOZA

Agranulocitoza reprezintă scăderea numărului de polimorfonucleare neutrofile la mai puțin de 500/mm^3; mielograma evidențiază blocarea maturației celulare la nivel de promielocit.

Clinic:

- angină și gingivită ulceronecrotică;
- infecții cutanate și viscerale, cu evoluție rapidă spre septicemii.

Etiologie: majoritatea sunt medicamentoase (amidopirină 1%, antitiroidiene, metiltiouracil, clordelazin, cloramfenicol, fenilbutazonă, metamizol, propranolol, penicilină).

LEUCOCITOZA

Valoarea normală a leucocitelor variază între 4 000-11.000/mm^3.

LEUCOCITOZA CU NEUTROFILIE: depășirea numărului de leucocite se face pe seama polimorfonuclearelor neutrofile ($\geq$ 7.000/ mm^3).

Etiologie:

- fiziologică (reacțională): efort fizic, stress emoțional, secundar lactației, menstrual;
- patologică:
  - infecții bacteriene, fungice, parazitare;
  - boli inflamatorii: reumatismul articular acut, poliartrita reumatoidă;
  - inflamații și necroze tisulare: infarcte viscerale, sindrom de strivire, vasculite, miozite, arsuri;
  - hemoragie acută, hematom;
  - tulburări metabolice și endocrine: gută, uremie, acidocetoză diabetică, tireotoxicoză;
  - boli hematologice: leucemia mieloidă cronică, boala Hodgkin, metaplazia mieloidă cu mielosclerozăă;
  - boli maligne: cancere de ficat, ovar, carcinoame metastatice, melanom;
  - alte cauze: șoc electric, postsplenectomie.

EOZINOFILIA

Se defineşte prin creşterea numărului de eozinofile peste 4% din numărul de leucocite sau peste 300/mm^3.

Se întâlneşte în:

- boli alergice: astmul bronşic, rinita alergică, sindromul Churg-Strauss, sindromul Stevens-Johnson, alergia medicamentoasă;
- hemopatii maligne: leucemia limfatică cronică, boala Hodgkin, limfadenopatia angioimunoblastică, metastaze;
- cancer mamar, de ovar, cancer hepatic;
- eczeme, psoriazis, dermatite, pemfigus;
- parazitoze;
- poliarterita nodoasă, sindromul Löffler, sindromul hipereozinofilic;
- boala Addison;
- faza de vindecare a unor infecţii.

EOZINOPENIA reprezintă scăderea numărului de eozinofile sub 50/ mm^3.

Se poate întâlni după tratamente cu corticosteroizi, ACTH, în boala Cushing, stări de şoc, tumori corticosuprarenaliene.

BAZOFILIA defineşte creşterea bazofilelor peste 120/mm^3 în valoare absolută. În procente, valoarea normală a bazofilelor nu depăşeşte 0,1%.

Bazofilia este mai frecventă în:

- sindroamele mieloproliferative: leucemia mieloidă cronică, metaplazia mieloidă cu mielosclerozâ, leucemia cu bazofile;
- unele boli infecţioase: rujeola, rubeola, sinuzita cronică;
- sarcină, stress;
- mixedem;
- postsplenectomie;
- colita ulceroasă;
- alergia alimentară.

LIMFOCITOZA

Valorile normale ale limfocitelor variază între 1000-3500/mm^3.

Limfocitoza, creşterea numărului de limfocite peste 3500/mm^3, se întâlneşte în:

- rujeolă, rubeolă, varicelă, infecţii cu virusul influenza şi citomegalovirus, virusuri hepatitice, afecţiuni bacteriene ca bruceloza şi tusea convulsivă;

- leucemia limfatică cronică, limfoame maligne non-hodgkiniene, macroglobulinemia Waldenström.

LIMFOPENIA defineşte scăderea numărului de limfocite sub 1000/mm^3 şi este frecventă în:

- limfoame maligne hodgkiniene, leucemia cu celule păroase;
- lupus eritematos diseminat;
- postchimioterapie, administrare de corticosteroizi, ACTH.

Subseturile limfocitare sunt clasificate astfel:

- celule T: 644-2201/ml (60-88%):
  - T helper (CD4, Leu3a, OKT4): 493-1191/ml (34-67%);
  - T supresor, citotoxic (CD8, Leu2, OKT8): 182-875/ml (10-42%);
- celule B: 82-392/ml (3-20%).

Raportul CD4/CD8 trebuie să fie mai mare ca 1.

MODIFICĂRILE MONOCITELOR

Valorile normale sunt cuprinse între 3-7%.

Cresc în:

- tuberculoză;
- endocardita bacteriană subacută;
- bruceloză;
- febră tifoidă;
- infecţii cu protozoare;
- mononucleoză infecţioasă;
- limfoame maligne hodgkiniene, leucemii;
- boala Crohn, colita ulceroasă.

Scad (< 200/mm^3) în:

- aplazia medulară;
- leucemia cu celule păroase;
- corticoterapie.

PLASMOCITOZA este de două tipuri:

- reacţională în:
  - rubeolă;
  - stări alergice;
  - boala serului;
  - ciroze hepatice, hepatite virale;
  - amiloidoză;

- malignă (creşterea plasmocitelor este însoţită de apariţia imunoglobulinelor monoclonale) în:
  - mielom multiplu, boala lanţurilor grele;
  - aplazii medulare;
  - metastaze canceroase;
  - macroglobulinemia Waldenström.

LEUCEMIILE ACUTE

Leucemiile acute sunt afecţiuni hematologice caracterizate prin întreruperea maturaţiei precursorilor hematopoietici, cu apariţia formelor blastice ce invadează organele hematopoietice şi întregul organism, având drept consecinţă insuficienţa de organ şi insuficienţa medulară. Etiologia este insuficient cunoscută, fiind incriminate radiaţiile ionizante, intervenţia virusurilor, predispoziţia genetică şi unele modificări cromosomiale (în unele tipuri de leucemii acute este prezent cromosomul Philadelphia).

Tabloul clinic este caracterizat prin apariţia mai multor sindroame, concomitent sau succesiv.

Sindromul anemic se exprimă prin:

- paloare, astenie, cefalee;
- ameţeli, sindrom vestibular;
- acufene, tulburări de vedere;
- parestezii;
- crize anginoase, hipotensiune arterială ortostatică, tahicardie, sufluri orificiale.

Sindromul hemoragipar, cu trombocitopenie, se exprimă prin: peteşii, echimoze, epistaxis, gingivoragii, hematemeză, melenă, hemoptizii, hematurie, metroragii, hematoame în ţesuturi şi organe.

Sindromul infecţios, centrat de granulocitopenie, se exprimă prin: gingivită, stomatită, amigdalită ulceronecrotică, infecţii pulmonare, cutanate, urinare, digestive, infecţii ale canalului Stenon.

Febra poate însoţi sindromul infecţios sau poate fi prezentă în afara lui şi îmbracă diverse aspecte: febră continuă, remitentă, intermitentă, de supuraţie.

Sindromul infiltrativ visceral:

- adenopatie superficială şi profundă (sindrom mediastinal);
- splenohepatomegalie;
- infiltrarea măduvei osoase şi a oaselor, dureri osoase;
- tumori (la copii şi adolescenţi);
- tumori localizate la craniu şi coloană ce generează suferinţe neurologice;
- modificări osteoarticulare (pseudoreumatismale);

- infiltrarea sistemului nervos central: paralizii de nervi cranieni, nevrite, epilepsie, exoftalmie, sindrom de hipertensiune intracraniană;
- nefropatie interstițială urică.

Diagnosticul se bazează pe următoarele elemente clinico-paraclinice:

- tabloul clinic este o asociere de febră, sindrom anemic, sindrom hemoragipar, infecție, adenopatie și dureri osoase;
- la puncția rahidiană lichidul cefalorahidian are un aspect pleiomorf, cu celule între 20-100.000/mm3;
- aspectul fundului de ochi: hemoragii "în canoe", centru palid, contur roșu;
- anemie aregenerativă (reticulocitopenie), trombocitopenie;
- leucocitele pot fi numeric crescute, în număr normal sau scăzute; caracteristică este existența blaștilor în periferie, care se diferențiază prin caractere morfologice, histochimice, markeri citoplasmatici și de suprafață; microscopic conțin corpii Auer; elementele mature sunt rare, formele intermediare (promielocit, mielocit, metamielocit) lipsind și realizând astfel aspectul "hiatusului leucemic" descris de Naegeli;
- acidul uric este crescut prin turnover important al celulelor blastice (guta este rară, însă excesul de acid uric determină frecvent afectare renală, prin nefropatie tubulo-interstițială).

Forme clinice:

- supraacută: hiperpirexie (41-42°C), hemoragii cutaneomucoase, cerebromeningee, angine ulcero-necrotice, anorexie, deces în câteva zile;
- pseudoreumatismală: caracteristică este prinderea articulațiilor pelvine;
- meningeană: simptomatologie predominant neurologică;
- forme asociate tumorilor: leucosarcomatoze (inițial tumori izolate, mediastinale, apoi invazie periferică prin celule blastice).

Clasificarea FAB a leucemiei acute mieloblastice (LAM):

- M1 (celule nediferențiate): mieloblști > 3%, blști cu granulații azurofile, bastonașe Auer, peroxidaza pozitivă;
- M2 (diferențiere la mieloblști și promielocite): peste 50% mieloblști sau promielocite cu markeri specifici de suprafață;
- M3 (leucemie acută promielocitară): majoritatea sunt promielocite cu granulații azurofile, bastonașe Auer, antigene specifice de suprafață; evoluează frecvent cu coagulare intravasculară diseminată;
- M4 (leucemia acută mielo-monocitară): >20% promielocite și mieloblști și >20% promonocite și monocite, cu markeri de suprafață;
- M5 (leucemia acută monocitară): > 90% monocite cu maturație variabilă și prezența markerilor specifici de suprafață ai monocitelor; apar frecvent hipertrofia gingivală și hematodermiile;
- M6 (eritroleucemia): mieloblști, promielocite, precursori eritrocitari;

- M7 (megakarioblastică): blaşti pleiomorfi, markeri de peroxidare ai plachetelor, datorită unor glicoproteine plachetare se asociază frecvent cu fibroză medulară.

Clasificarea se realizează prin punerea în evidenţă a anticorpilor monoclonali reactivi faţă de antigenele de suprafaţă ai precursorilor neutrofilelor (M_1-M_3) sau ai liniei monocitare (M_4-M_5) şi M_7 pentru megakariocite.

Clasificarea leucemiilor acute limfoblastice (LAL):

- L1: celule mici, omogene (au jumătate din diametrul normal al limfocitelor)
- L2: celule mari, heterogene sau celule mici şi mari;
- L3: celule mari, Burkitt-like, cu citoplasma vacuolară.

Elemente ale diagnosticului de laborator pentru diferenţierea LAL de LAM

Element	LAL	LAM
Morfologie blastică	Citoplasma bazofilă, agranulară Nucleol proeminent Nucleu regulat	Granule în citoplasmă Nucleoli multipli Bastonaşe Auer
Histochimie	Mieloperoxidaza negativă PAS pozitiv	Mieloperoxidaza pozitivă
Markeri citoplasmatici	Deoxinucleotidil-transferaza terminală pozitivă	----------
Markeri de suprafaţă	Celule T (20%) Celule B (5%) Antigen comun pentru LAL	----------

Evoluţie:

- LAL (mai frecventă la copii), 60% remisiuni şi supravieţuire la 5 ani;
- LAM: remisiuni 60-70% la 1 an, 20% la 5 ani.

LEUCEMIA GRANULOCITARĂ CRONICĂ ŞI ALTE SINDROAME MIELOPROLIFERATIVE

LEUCEMIA GRANULOCITARĂ CRONICĂ

În leucemia granulocitară cronică există un marker comun pentru toate celulele măduvei, cromosomul Philadelphia, rezultat din translocarea reciprocă a unei părţi din braţul lung al cromosomului 22 la cromosomul 8.

Evoluţia medie este de 3-5 ani.

Debutul este lent, cu instalarea treptată a următoarelor simptome: astenie subfebrilitate, transpiraţii, prurit, la bărbaţi priapism, scădere în greutate, splenomegalie ce atinge dimensiuni considerabile (gradele IV şi V după clasificarea Hackett).

Hematologic evoluează cu scăderea fosfatazei alcaline leucocitare (FAL), leucocitoză depăşind 50.000/mm^3, blaşti > 15%, granulocite bazofile > 20%, trombocite > 400.000/mm^3, expansiunea măduvei, osteoliză şi infiltraţie extramedulară.

În timpul crizei blastice, blaştii depăşesc 30% în sânge (2/3 mieloizi, 1/3 limfoizi). Apariţia crizei blastice scade şansa de supravieţuire la 3-6 luni.

POLICITEMIA VERA

Policitemia vera este o boală neoplazică care afectează în mod primar linia eritrocitară, a cărei proliferare excesivă conduce la o creştere a masei eritrocitare de peste 36 ml/kgc la bărbaţi şi peste 32 ml/kgc la femeie. Hiperplazia seriei eritrocitare nu este secundară unui stimul identificat (hipoxie, exces de eritropoietină circulantă) şi se însoţeşte şi de proliferarea celorlalte serii medulare.

În cadrul bolii coexistă un sindrom de hipervolemie cu hipertensiune arterială şi hipervâscozitate sangvină, dar şi o disfuncţie plachetară care evoluează cu purpură, hemoragii, accidente vasculare cerebrale, infarct miocardic acut, tromboembolii. O caracteristică este apariţia pruritului după baia caldă. Manifestările gutoase sunt posibile datorită distrugerii unui număr important de elemente figurate, mai ales consecutiv terapiei.

Hemoglobina, numărul de eritrocite şi hematocritul sunt crescute. Volumul total al eritrocitelor se măsoară prin marcarea hematiilor cu Cr^{51} şi este şi el crescut. Se asociază leucocitoza cu neutrofilie şi bazofilie, trombocitoza, hiperuricemia, creşterea nivelului vitaminei B_{12} şi a eritropoietinei plasmatice.

Criterii de diagnostic (3 majore notate cu A şi 4 minore notate cu B):

- A1: creşterea masei eritrocitare > 36 ml/kgc la bărbaţi şi > 32 ml/kgc la femeie;
- A2: SaO_2 este normală;
- A3: splenomegalie;
- B1: trombocitoză > 400.000/mm3;
- B2: leucocitoză >12.000/mm3;
- B3: scor FAL > 100;
- B4: vitaminemia B_{12} > 2200 µg/ml.

Diagnosticul este posibil prin sumarea a trei criterii majore sau două criterii majore şi două criterii minore.

Diagnosticul diferenţial trebuie să excludă:

- hipoxia cronică şi hemoglobinele anormale (poliglobulie reacţională);

- tumori secretante de eritropoietină (tumori chistice renale, hemangioblastoame cerebrale, carcinom hepatocelular).

Supravieţuirea este în medie de 10 ani.

Cauze de deces: accident vascular cerebral, tromboze, tranziţia la leucemie acută, cancer (agenţi alchilanţi).

METAPLAZIA MIELOIDĂ CU MIELOFIBROZĂ

Se defineşte prin fibroza măduvei osoase, urmată de iniţierea hematopoiezei extramedulare, metaplazia mieloidă interesând splina (100% splenomegalie) şi ficatul (50-70% hepatomegalie).

Caracteristici diagnostice:

- anemie cu frotiu anormal: atipia eritrocitelor (hematii "în lacrimă", nucleate, cu punctaţii bazofile sau alte poikilocite);
- leucocitoză cu deviere la stânga a formulei Arneth;
- trombocitopenie;
- FAL crescut sau normal;
- fibroză medulară evidenţiată la coloraţia pentru reticulină şi osteoscleroză;
- risc crescut de tromboză;
- hipertensiune portală prin hiperaflux;
- supravieţuire 6-8 ani.

TROMBOCITOZA (TROMBOCITEMIA) ESENŢIALĂ

Este sindromul mieloproliferativ caracterizat prin proliferarea excesivă a megakariocitelor cu eliberarea în circulaţie a unor trombocite gigante, numeroase, peste 800.000/mm^3.

Bolnavii asociază:

- anemie sideropenică: pierderile cronice de eritrocite prin sângerări antrenează o deficienţă în fier);
- hemoragii recurente şi tromboze;
- splina mărită în fazele iniţiale, se atrofiază în timp datorită infarctizărilor repetate;
- trombocitemie cu trombocite anormale, cu forme bizare;
- număr crescut de megacariocite la nivelul măduvei osoase.

SINDROMUL MIELODISPLASTIC

Sindromul mielodisplastic este generat prin tulburări dobândite ale clonei hematopoietice, caracterizate prin citopenie progresivă în sângele periferic, reflectând defecte în maturația eozinofilelor, limfocitelor, trombocitelor.

Clasificarea FAB

- Anemie refractară (deficit de fier, acid folic, vitamina B_{12}, C, B_6)
- Anemie refractară cu sideroblaşti inelari
- Anemie refractară cu exces de blaşti
- Anemie refractară cu exces de blaşti în transformare
- Leucemie cronică mielomonocitară

Aspecte clinice şi hematologice:

- anemie, neutropenie, monocitoză, trombocitopenie (izolate sau combinate);
- se exprimă clinic prin sindrom anemic, infecţii şi sângerări consecutive pancitopeniei;
- în pofida pancitopeniei periferice, măduva este adesea hipercelulară.

Prognosticul este grevat de morbiditatea şi mortalitatea crescute prin insuficienţa medulară. 30% evoluează spre leucemie acută mieloidă.

LEUCEMIA LIMFATICĂ CRONICĂ

Prevalenţa bolii depăşeşte 20/100.000, mai frecventă la vârste de peste 60 de ani, la sexul masculin (67% la bărbaţi). Este leucemia cel mai frecvent întâlnită la vârstele înaintate.

Se caracterizează printr-o proliferare clonală a limfocitelor B, aparent mature dar funcţional imature, ce determină acumularea lor în sânge şi ţesuturi.

Etiologia este insuficient cunoscută; au fost incriminate radiaţiile.

Istoricul este legat de descoperirea adenopatiei şi extinderea ei, la care se asociază în timp anemie şi infecţii. Există forme cu transformare în limfom (sindrom Richter).

Datorită imunodeficienţei infecţiile sunt frecvente: bronhopneumonia, infecţii urinare; infecţia zosteriană este cea mai frecventă infecţie virală. La nivelul tegumentelor poate apare un eritem difuz (omul roşu al lui Hallopeau). Adeseori se constată infiltraţia glandelor lacrimale (sindrom Mikulicz) şi parotide.

Manifestări autoimune asociate:

- anemie hemolitică autoimună cu test Coombs pozitiv (5-10%);
- trombocitopenie autoimună (1-2% dintre cazuri);
- neutropenie autoimună: rară.

Diagnostic susţinut de:

- control hematologic de rutină: limfocitoză absolută în sângele priferic (peste 15 000 limfocite/mm^3), umbrele nucleare Gumprecht pe frotiu;
- limfadenopatie;
- insuficienţă medulară, dar cu creşterea numărului de limfocite la peste 40% pe frotiul de măduvă osoasă;
- infecţii recurente (60% au hipogamaglobulinemie).

Clasificarea RAI

- Stadiul 0: limfocitoză absolută ≥ 15.000/mm^3
- Stadiul I: modificările stadiului 0 (limfocitoza) + adenopatii
- Stadiul II: stadiul 0 + splenomegalie sau hepatomegalie ± adenopatii
- Stadiul III: stadiul 0 + anemie (Hb < 10 g%) ± adenopatie ± organomegalie
- Stadiul IV: stadiul 0 + trombocitopenie (< 100.000/mm^3) ± adenopatie ± organomegalie

Prognostic: supravieţuirea medie este de 12 ani.

Tulburări asociate asemănătoare: limfom non-Hodgkin, leucemia cu celule păroase, sindromul Sézary.

SEMIOLOGIA LIMFOAMELOR

Limfoamele sunt un grup de neoplazii maligne ce apar în ganglioni sau în teritoriul limfoid extraganglionar, heterogene din punct de vedere clinic şi patogenic.

Clasificare:

- limfoame hodgkiniene (LMH);
- limfoame nehodgkiniene (LMNH).

BOALA HODGKIN

Este o boală a adultului tânăr, care debutează printr-o limfadenopatie asimptomatică sau simptomatică (25-30% au durere ganglionară după consumul de alcool), frecvent fiind detectată o adenopatie profundă toracică (radiologic) sau abdominală (ecografic).

Simptomatologie generală:

- astenie;
- inapetenţă;
- subfebrilitate;
- sudoraţie (frecvent nocturnă);
- scădere în greutate.

În toate stadiile, histologic, este prezentă celula Sternberg-Reed (o formă de macrofag-histiocit).

Clasificarea stadială (Ann Arbor)

- Stadiul **I**: interesarea unei singure regiuni ganglionare (**I**) sau a unui singur teritoriu extralimfatic (**IE**)
- Stadiul **II**: interesarea a ≥ 2 regiuni ganglionare, de o singură parte a diafragmului
  - (**II**E): 1-2 grupe de aceeaşi parte a diafragmului + un teritoriu extralimfatic
- Stadiul **III**: interesare ganglionară de ambele părţi ale diafragmului
  - (III S): interesare splenică (frecventă)
  - (III E): interesare a unui teritoriu extralimfatic
  - (III SE): interesare splenică + un teritoriu extralimfatic
- Stadiul IV: interesare difuză a teritoriului extralimfatic (plămân, rinichi) cu sau fără prinderea ganglionilor

La fiecare stadiu se adaugă:

- A - fără simptome generale (febră, scădere ponderală 10%, sudoraţie nocturnă, prurit, inapetenţă, astenie);
- B - cu simptome generale.

Diagnosticul stadial histopatologic

- Stadiul a: forma predominant limfocitară
- Stadiul b: forma cu scleroză nodulară
- Stadiul c: forma cu celularitate mixtă
- Stadiul d: forma cu depleţie limfocitară

Diagnosticul de certitudine necesită obligatoriu laparotomie pentru localizarea subdiafragmatică, biopsie hepatică, renală, ganglionară şi splenectomie. În afara localizării subdiafragmatice, laparotomia mai este obligatorie în cazul persoanelor tinere, de sex feminin, ce doresc o sarcină ulterioară.

Prognosticul depinde de forma şi de stadiul anatomopatologic:

- stadiul IA, IIA: supravieţuire 90% la 5 ani;
- stadiul IIIA: supravieţuire 75-80% la 5 ani;
- în prezenţa simptomelor generale supravieţuirea scade (50% la 5 ani).

Pacienţii au risc crescut de infecţii (germeni oportunişti, infecţii micotice, infecţii virale recidivante).

LIMFOAME NEHODGKINIENE

Limfoamele nehodgkiniene rezultă din proliferarea monoclonală a celulelor maligne de origine limfoidă, de cauză insuficient cunoscută.

În Africa, limfomul Burkitt a fost corelat cu infecţia cu virusul Epstein-Barr.

Caracteristici:

- frecvenţa mai mare a sediului extraganglionar al proliferării maligne;

- în evoluţie nu duce la prinderea anatomică a ganglionilor;
- stadiile I şi II sunt rar întâlnite;
- diagnosticul este frecvent în stadiul de diseminare.

BOLI IMUNOPROLIFERATIVE
MIELOMUL MULTIPLU

Mielomul multiplu este o boală caracterizată prin proliferarea malignă a celulelor B, cu predominenţă a plasmocitelor, şi sinteza de imunoglobuline monoclonale, sau a unui lanţ uşor k sau λ în ser şi urină, la care se adaugă distrucţia osoasă extensivă.

Boala apare la vârste de peste 50 de ani şi are un caracter lent evolutiv. Debutul este frecvent prin dureri osoase, la nivelul coloanei vertebrale şi coastelor. Interesarea osoasă se explică prin înmulţirea plasmocitelor care stimulează osteoclastele şi realizează o osteoporoză difuză, cu leziuni litice osoase, exprimate prin durere şi fracturi.

Caracteristici clinico-paraclinice:

- anemie (inhibarea tumorală a eritropoiezei prin invazia plasmocitară); pe frotiu, aspect de hematii în fişic;
- VSH crescut > 100 mm/h;
- hipercalcemie (> 5,6 mEq/L sau > 12 mg %) şi hipercalciurie cu afectare renală;
- imunoelectroforeza detectează creşterea monoclonală a imunoglobulinelor G, A, D, E sau a lanţurilor k şi λ, ce se vor elimina prin urină, formând proteina Bence-Jones (proteina ce precipită la 50° şi se redizolvă la încălzire); se poate pune în evidenţă prin electroforeza proteinelor urinare;
- 1/5 dintre bolnavi nu prezintă peak monoclonal Ig G în ser, dar prezintă eliminarea lanţurilor k sau λ în urină (boala lanţurilor uşoare);
- 1/5 dintre bolnavi nu au nici o modificare a Ig respective, nici lanţuri uşoare în urină (mielomul multiplu nesecretor), diagnosticul realizându-se prin imunofluorescenţa măduvei osoase;
- radiografia osoasă relevă osteoporoza, cu aspect neregulat al leziunilor litice (craniu "împuşcat", găurit);
- la puncţia medulară se evidenţiază creşterea plasmocitelor (valori normale < 5 % din populaţia de celule medulare, pentru diagnosticul de certitudine în mielomul multiplu fiind necesare 20% plasmocite);
- afectarea renală (nefropatia) se produce prin mai multe mecanisme: calcemică (hipercalciurie), prin eliminarea lanţurilor uşoare k, λ, gutoasă (acid uric), amiloidoză renală secundară;

- predispoziția la infecții, mai ales cu pneumococ, se explică prin prezența Ig anormale;
- datorită imunoglobulinelor nefuncționale secretate în exces se realizează și un sindrom de hipervâscozitate sanguină.

Prognosticul și **evoluția** depind de:

- invazia plasmocitelor;
- severitatea anemiei;
- reducerea funcției renale;
- hipercalcemie.

Când bolnavii nu au nici un element evident dintre cele menționate mai sus, supraviețuirea la 5 ani este 100 %. În prezența unuia dintre elemente, supraviețuirea < 2 ani.

MACROGLOBULINEMIA WALDENSTRÖM

Se caracterizează prin producerea crescută de Ig M realizată de limfoplasmocite.

Fiziopatologic, este prezent un sindrom de hipervâscozitate dar și tulburări la nivelul peretelui capilar, care realizează:

- hemoragii retiniene importante și dezlipiri de retină;
- sângerări cutaneo-mucoase (epistaxis recidivant);
- cianoză periferică la nivelul extremităților și nasului, la expunerea la frig, determinată de prezența aglutininelor la rece (crioglobuline în 30% din cazuri);
- insuficiență cardiacă congestivă;
- sindrom de suferință cerebrală (confuzie, somnolență);
- prin ocluzia vaselor mici apar ulcerații la plante, gambe, fenomene Raynaud;
- anemie hemolitică prin aglutinine la rece;
- durerea osoasă și hipercalcemia sunt rare.

Biopsia țesuturilor afectate arată aspectul de limfom limfocitic difuz cu diferențiere plasmocitoidă; aceleași limfocite cu aspect plasmocitoid se regăsesc în măduva hematogenă și în sângele periferic. Prezența adenopatiilor asociate cu hepatosplenomegalie și scăderea în greutate sunt cel mai frecvent întâlnite și, spre deosebire de mielomul multiplu, leziunile osteolitice și interesarea renală sunt absente.

Supraviețuirea este între 3 și 10 ani.

BOALA LANȚURILOR GRELE

Aparține categoriei bolilor imunoproliferative, dar evoluția este asemănătoare cu limfoamele. Prin sindromul infiltrativ pot apare adenopatii și edem al

palatului moale. Analiza proteinelor serice pune în evidenţă lanţuri grele ale imunoglobulinelor G, A şi M.

SINDROAMELE HEMORAGIPARE

Sindroamele hemoragipare apar ca urmare a interesării izolate sau asociate a celor trei etape ale hemostazei: hemostaza primară, coagularea şi fibrinoliza.

Hemostaza primară este reprezentată de vasoconstricţia locală şi formarea trombusului plachetar.

Investigaţii ale hemostazei primare

Timpul de sângerare (TS) are valori normale între 2-4 minute şi este alungit în sindroamele hemoragipare de origine vasculară şi trombocitară. Pentru măsurare se incizează cu un bisturiu steril extremitatea inferioară a lobului urechii şi se aplică din 30 în 30 secunde o hârtie absorbantă pe plaga astfel realizată, până la oprirea sângerării.

Rezistenţa capilară se probează prin:

- testul garoului: se aplică în 1/3 inferioară a braţului un garou de cauciuc, care se strânge suficient pentru a apare o dilataţie a venelor superficiale la nivelul antebraţului şi a plicii cotului, cu conservarea circulaţiei arteriale (prezenţa pulsului la artera radială); după 5 minute se ridică garoul şi se numără peteşiile apărute pe o suprafaţă cu diametrul de 3 centimetri; normal apar 2–3 elemente peteşiale; pozitiv pentru ≥ 5 peteşii (fragilitate capilară, scăderea numărului de trombocite, afectarea calităţii trombocitelor);
- testul ventuzei: se efectuează cu ajutorul unui aparat prevăzut cu o ventuză de sticlă, în interiorul căreia presiunea se poate reduce progresiv şi controlat; se măsoară presiunea minimă pentru care, la aplicarea ventuzei timp de un minut, apar 5 peteşii; patologic < 15 cm Hg.

Numărul trombocitelor (valori normale 150.000-300.000/mm^3)

Retractia cheagului: normal este maximă între 60-90 minute, dar scade în trombopenii, trombopatii, hiperfibrinogenemii şi creşte în hipofibrinogenemii.

Studiul funcţiilor plachetare verifică adezivitatea şi agregabilitatea plachetelor.

Coagularea reprezintă ansamblul fenomenelor ce conduc la formarea fibrinei, prin acţiunea trombinei asupra fibrinogenului. Trombina se formează din protrombină, printr-o serie de reacţii ce implică factorul VIII şi IX pe calea intrinsecă şi factorul VII pe calea extrinsecă.

Factorii coagulării:

- factori ce controlează suprafaţa endotelială (XI, XII);
- factori dependenţi de vitamina K (II, VII, IX, X);
- factori consumaţi prin acţiunea trombinei (V, VIII, I).

Teste care exploreaza coagularea:

- timpul Howel reprezintă timpul de coagulare al plasmei oxalatate şi recalcifiate la 37° (valori normale 1'30"–2'30"); este util în depistarea deficitului în factor VII şi în urmărirea heparinoterapiei;
- timpul de cefalină-caolin (valori normale 50-70"); prin adaus de cefalină la plasmă se elimină rolul plachetelor, caolinul permiţând sensibilizarea metodei; este util în explorarea sindroamelor hemoragipare consecutive afectării factorilor căii endogene a coagulării, ca şi a depistării anticoagulanţilor circulanţi;
- timpul Quick (valori normale 12-14", sau, exprimat în procente în raport cu timpul martor, între 70-100%) reprezintă un test global pentru calea exogenă a coagulării, fiind timpul de recalcifiere a plasmei în prezenţa unui exces de tromboplastină tisulară;
- fibrinogenul (valori normale 2-4 g‰).

Fibrinoliza reprezintă dizolvarea enzimatică a cheagului format în cursul procesului de coagulare.

Fibrinoliza este realizată de o enzimă produsă prin proteoliza limitată a plasminogenului, protează ce scindează fibrina, numită plasmină.

Conversia plasminogenului în plasmină se realizează prin acţiunea a doi activatori:

- activatorul tisular al plasminogenului, care iniţiază liza cheagului prin activarea plasminogenului legat de fibrină în cheag, acţiunea asupra plasminogenului circulant fiind minimă;
- urokinaza care dizolvă cheagurile din organele cavitare, bazinet, uretere.

Fragmentele de polimer de fibrină legate covalent, atacate de plasmină, eliberează produşi de degradare ai fibrinei (PDF). Produşii de degradare ai fibrinei interferă cu acţiunea trombinei, legându-se de trombină la locul de legare al fibrinogenului şi cu polimerizarea monomerilor de fibrină, generând produşi complecşi.

Plasmina degradează şi alte proteine ale cascadei coagulării ca fibrinogenul, factorul V şi VII.

Explorarea fibrinolizei:

- liza euglobulinelor (timp de liză ≥ 3 ore, în plaje de liză de 10-40 mm²);
- dozarea produşilor de degradare a fibrinei (PDF): valori normale < 20μg/ml.

Teste orientative:

- coagulopatii (grupa I): timp Howell, timpul cefalin-caolin, timpul Quick;
- trombopatii (grupa a II-a): număr de trombocite, retracţia cheagului, timp de sângerare;
- vasculopatii (grupa a III-a): testul garoului, testul ventuzei, timp de sângerare.

Elemente de diagnostic:

- sindroame hemoragipare prin vasculopatii: afectarea grupei a III-a de teste, grupa I şi a II-a de teste normale;
- sindroame hemoragipare prin afectare numerică sau calitativă a trombocitelor: testele grupei II şi III sunt alterate, grupa I normală;
- sindroame hemoragipare prin coagulopatii: grupa I de teste afectată, grupa a II-a şi a III-a de teste sunt normale.

Elemente clinice în diagnosticul sindromului hemoragipar

Anamneza:

- poate argumenta existenţa sindroamelor hemoragipare familiale, cu transmitere nelegată de sex (boala Rendu-Osler şi sindromul Willebrand t-Jurgens sau angiohemofilia) sau dependentă ca manifestare de sexul masculin în hemofilie;
- este important de menţionat existenţa sângerărilor patologice anterioare (traumatisme, erupţii şi extracţii dentare, tonsilectomie, postoperatorii, spontane).

Examenul fizic:

- peteşii (apar prin lezarea vaselor mici): nereliefate (purpure nealergice) sau cu aspect papulos (purpure alergice), cu sediu de elecţie la membrele inferioare, tegumentele axilare, zona centurii, submamar;
- echimozele;
- hematomul se însoţeşte de reacţie inflamatorie locală şi evoluează spre vindecare sau suprainfecţie, extindere, fibrozare, calcificare;
- hemartroza este urmată de deformare şi impotenţă funcţională a articulaţiei şi apoi anchiloză fibroasă;
- hemoragii interne exteriorizate sau neexteriorizate:
  - aparat respirator: epistaxis, hemoptizii, hemotorax;
  - aparat cardiovascular: pericardită hemoragică;
  - aparat digestiv: gingivoragii, hematemeză, melenă;
  - aparat reno-urinar: hematurie;
  - aparat genital: metroragii;
  - sistem nervos: hematom cerebral, hemoragie subarahnoidiană şi subdurală.

Există şi elemente clinice orientative pentru diferitele tipuri de sindroame hemoragipare:

- vasculopatii: purpură, echimoze, melenă, absenţa hemartrozelor spontane sau posttraumatice;
- trombopatii: purpură, epistaxis, gingivoragii, purpură asociată splenomegaliei;
- coagulopatii: hematoame, echimoze, hematemeză, melenă, hematurie, hemartroze.

PURPURELE VASCULARE
PURPURE NEALERGICE

Principalele cauze ale purpurelor nealergice:

- purpura simplex: apare la femei, în legătură cu ciclul menstrual;
- purpura senilă, cea din sindromul Cushing şi cea care apare după corticoterapie apar prin atrofia structurilor elastice vasculare;
- purpurele diselastozelor (sindrom Marfan, Ehlers-Danlos, pseudoxantoma elasticum);
- purpura din scorbut se caracterizează prin peteşii situate perifolicular;
- purpura ce însoţeşte gamapatiile monoclonale benigne sau maligne;
- purpura din amiloidoză;
- purpura psihogenă: la femei cu structură psihică histeroidă.

PURPURELE ALERGICE

Purpura vasculară alergică Henoch-Schönlein (purpura reumatoidă sau anafilactoidă sau toxicoza capilară)

Este o vasculită aseptică generalizată ce interesează arteriolele şi capilarele, manifestată clinic prin erupţii purpurice şi peteşiale cu elemente izolate sau confluente, de aspect urticarian, localizate simetric pe feţele externe ale membrelor inferioare, fese, antebraţe, rareori pe trunchi, faţa şi mucoase.

Aspect clinic:

- leziuni tegumentare: asociere de macule eritematoase, papule şi placarde urticariene, rareori bule şi ulceraţii;
- erupţia este precedată de o faringoamigdalită (mai frecventă la copil) sau infecţia căilor respiratorii superioare;
- stare generală afectată (febră până la 38°, astenie, cefalee);
- interesare articulară: artralgii şi inflamarea ţesutului periarticular, rar artrite (articulaţiile mari ale membrelor, articulaţiile mici ale mâinilor, fără caracter migrator), fără sechele articulare;
- purpura şi manifestările articulare alcătuiesc sindromul Schönlein;
- manifestări abdominale (dureri, diaree, uneori hemoragie digestivă);
- purpura şi manifestările abdominale alcătuiesc sindromul Henoch;
- manifestări renale (frecvente la adult) de tip glomerulonefrită focală, rareori sindrom nefrotic şi foarte rar progresie către insuficienţă renală: de la proteinurie minimă şi hematurie microscopică, până la proteinurie importantă şi hematurie masivă;
- manifestări nervoase (vasculita cerebrală): pareze trecătoare, afectarea nervului optic, convulsii.

Boala se remite în 4-6 săptămâni, fără sechele, dar poate recidiva.

Forme clinice:

- manifestare exclusiv gastrică evidenţiată prin endoscopie;
- purpura cutanată cu erupţie inelară, telangiectatică (purpura Majocchi).

Modificări paraclinice:

- VSH usor crescut;
- leucocitoză cu eozinofilie sau neutrofilie;
- scăderea complementului seric;
- titrul ASLO crescut în 1/3 din cazuri;
- examenul urinii: proteinurie, hematurie, cilindri eritrocitari şi granuloşi;
- proba garoului şi testul ventuzei pozitive;
- timpul de sângerare moderat crescut.

TELANGIECTAZIA HEMORAGICĂ EREDITARĂ (BOALA RENDU-OSLER)

Este o vasculopatie ereditară transmisă autosomal dominant, ce se manifestă clinic predominant după decada a IV-a de viaţă, prin epistaxis, hemoragii digestive, rar hemoptizii şi hematurii. Cauzele hemoragiilor sunt fragilitatea vasculară şi tendinţa vaselor la aglomerare, sub forma unor angioame cu multiple localizări:

- mucoase (nazală, lingual, bucală, jugală);
- în jumătatea superioară a corpului (cap şi urechi);
- pulpa degetelor, subunghial;
- la nivelul viscerelor: plămân, stomac, ficat, vezica urinară.

Angioamele pulmonare sunt sursa unor fistule arterio-venoase, ce determină o desaturare importantă a sângelui arterial, ceea ce conduce la un regim circulator hiperkinetic, cianoză, hipocratism digital, poliglobulie secundară. Angioamele hepatice şi splenice pot conduce la spleno şi hepatomegalie.

SINDROAME HEMORAGICE GENERATE DE TROMBOCITE (TROMBOCITOPENII ŞI TROMBOPATII)

Cauze principale:

- scăderea trombocitelor circulante sub 50.000/mm^3 (deficit de producţie la nivelul măduvei osoase, dar şi sechestraţie şi distrugere la nivel splenic sau hepatic);
- alterarea calitativă a trombocitelor în prezenţa unui număr normal (>150.000/mm^3).

Purpura trombocitopenică idiopatică (boala Werlhof)

Este o purpură mai frecventă la femei, copii şi adulţi tineri. În această afecţiune, splina este principala sursă de anticorpi antitrombocitari şi sediul de sechestrare şi distrugere a trombocitelor.

Clinic, se caracterizează prin:

- sindrom hemoragipar cutaneo-mucos şi splenomegalie;
- epistaxis recidivant, erupţie purpurică peteşială;
- rar: echimoze la nivelul tegumentelor membrelor inferioare, mucoasei nazale şi bucale;
- hemoragii moderate în organe vitale (ochi şi creier);
- nu apar hemartroze şi hematoame musculare.

Examene de laborator:

- trombocitopenie variabilă între 100.000/mm^3 şi 0/mm^3;
- trombocitele au forme bizare, rotunde, gigante, cu granulomer de dimensiuni reduse, durată de viaţă scurtată, sechestraţie splenică şi hepatică crescută;
- timpul de sângerare alungit;
- testul garoului şi testul ventuzei sunt patologice;
- retracţia cheagului este întârziată sau absentă;
- consumul de protrombină este scăzut;
- puncţia sternală evidenţiază megacariociţi tineri, bazofili, cu asincronism de creştere nucleocito-plasmatic şi absenţa plachetelor în jur;
- evidenţierea anticorpilor anti-trombocitari (Ig G1 si Ig G3 fixatori de complement) care împiedică producţia normală a plachetelor de către megacariocite.

Forme de evoluţie:

- forma acută: evoluţie 2 săptămâni - 6 luni;
- forma cronică: evoluţie îndelungată, cu episoade de acutizare şi remisiuni clinice (trombocitele se menţin sub 100.000/mm^3).

Estrogenii influenţează nefavorabil evoluţia bolii.

Purpure trombocitopenice cu mecanism autoimun (prin auto sau izo anticorpi) se întâlnesc în: lupusul eritematos diseminat, limfoame difuze, sarcoidoză, tireotoxicoză, tuberculoză, carcinomatoză, posttransfuzional, infecţii cu virusul mononucleozei infecţioase şi al imunodeficienţei, tratamente cu chinină, chinidină, sulfamide, heparină, penicilină, săruri de aur.

Asocierea trombocitopeniei autoimune cu anemia hemolitică autoimună generează sindromul Evans.

Complicaţii:

- hemoragia cerebrală;
- hemoragiile gastrointestinale şi urinare;

- copiii născuţi din mame cu purpură trombocitopenică idiopatică pot dezvolta purpure neonatale cu caracter tranzitoriu.

Purpura trombotică trombocitopenică

Este o purpură cu evoluţie acută, de gravitate importantă, care se manifestă prin trombocitopenie, anemie hemolitică microangiopatică, febră, icter şi sindrom neurologic. Simptomatologia neurologică are expresie clinică diferită (cefalee, confuzie, afazie, pareze tranzitorii), în timp ce afectarea renală este variabilă. Modificările rezultă din interacţiunea între endoteliu şi trombocite, ceea ce conduce la agregarea trombocitelor şi obstrucţia vaselor mici.

Explorări biologice:

- pe frotiul de sânge periferic se observă hematii fragmentate şi reticulocitoză importantă;
- testele de coagulare (fibrinogen, timp Quick, timp de tromboplastină, timp de trombină) sunt normale;
- LDH şi bilirubina sunt crescute;
- ↑ hidroxibutirat dehidrogenaza;
- testul Coombs este negativ.

Trombastenia constituţională Glanzmann

Rezultă dintr-un defect calitativ al trombocitelor, interesând agregabilitatea şi adezivitatea lor. Deşi numărul trombocitelor şi morfologia sunt normale, timpul de sângerare este alungit.

Defectul este autosomal recesiv şi interesează anomaliile glicoproteinelor IIb şi IIIa. Agregarea cu ADP şi colagen este absentă, dar se produce la ristocetină. Timpul de sângerare este prelungit.

Sindromul Bernard Soulier

Sindromul Bernard Soulier recunoaşte o anomalie calitativă trombocitară transmisă autosomal recesiv, interesând defectul glicoproteinei Ib şi IIIa, V şi IX. Plachetele apar de dimensiuni crescute şi scăzute ca număr, agregarea plachetelor cu ADP şi colagen este normală şi absentă la ristocetină. Timpul de sângerare este mult prelungit.

COAGULOPATII

Coagulopatii congenitale

Hemofilia

1. Hemofilia A (deficienţa congenitală în factor VIII)

Incidenţa variază între 1/7000 – 1/10000. Apare exclusiv la bărbaţi, transmiterea fiind recesivă, legată de cromosomul X. Femeile sunt purtătoare aparent sănătoase, ele prezentând excepţional cazuri de hemofilie, când ambii genitori au prezentat tara sau prin fenomenul de lyonizare).

Tablou clinic

Severitatea tabloului clinic se corelează cu nivelul circulant al factorului VIII C.

Nivelul circulant al factorului VIIIC	Severitatea afecţiunii	Manifestări clinice
Sub 1%	Severă	Sângerări importante Sângerare după circumcizie Hemartroze recidivante cu sechele articulare (deformaţii, anchiloze, atrofii musculare) Hematoame (viscerale, musculare, retroperitoneale)
1-5%	Moderată	Hemartroza şi deformaţiile articulare sunt rar întâlnite
5-25%	Uşoară	Sângerări rare Diagnosticul se stabileşte cu ocazia unor sângerări prelungite (după traumatisme, extracţii dentare, intervenţii chirurgicale)

În formele severe, hemoragiile apar imediat după naştere (tăierea cordonului ombilical, circumcizie) sau la erupţia dinţilor.

Hemartrozele apar când copilul începe să meargă, spontan sau după traumatisme minime, interesează articulaţiile mari, au toate semnele inflamaţiei, tendinţă la recidivă şi lasă sechele articulare. Este important a se evita puncţionarea hemartrozei.

Sângerarea în ţesuturile profunde poate determina apariţia unor hematoame cu compresie asupra organelor vitale, vaselor şi nervilor. Hemoragia intracraniană poate fi fatală sau poate lăsa sechele neuromotorii importante.

Principalele urgenţe medicale care apar în formele severe de hemofilie sunt hematomul intraorbitar, al planşeului bucal sau în teaca psoasului, hemoragii interne exteriorizate (gastrointestinale, genitale, hematurie)

Diagnosticul de laborator:

- timpul de tromboplastină parţială este crescut pentru nivele ale factorului VIII mai mici de 30%;
- timpul Howell alungit;
- timpul de sângerare normal.

Datorită transfuziilor repetate, riscul de infecţie cu virusurile hepatitice B şi C şi HIV este foarte mare.

2. Hemofilia B (boala Christmas) se datorează unui deficit seric în factor IX (factorul antihemofilic B). Incidenţa este de 1/100000 locuitori iar manifestările clinice sunt identice cu ale hemofiliei A.

3. Hemofilia C este extrem de rară şi se datorează deficitului în factor XI (factorul Rosenthal). Transmiterea este autosomal recesivă, sângerările se limitează la mucoase, sunt uşoare şi se manifestă cu ocazia extracţiilor dentare.

Boala von Willebrand

Este o combinaţie între o disfuncţie plachetară şi un defect al căii intrinseci a coagulării, cu transmitere autosomal dominantă şi manifestare egală la cele două sexe.

Boala recunoaşte un defect în aderenţa plachetelor, datorită lipsei factorului VIII von Willebrand, element necesar pentru conservarea factorului antihemofilic VIII C. Prin scăderea factorului von Willebrand produs de celulele endoteliale, factorul VIII C va fi degradat mai rapid.

Tabloul clinic este o combinaţie între un sindrom hemoragic de tip plachetar şi o coagulopatie:

- epistaxis repetat;
- menometroragie;
- sângerări gastrointestinale;
- peteşiile, hemartrozele şi sângerările fatale sunt excepţionale.

Diagnosticul de laborator:

- timpul de tromboplastină parţială este crescut;
- timpul de sângerare este alungit;
- titrul factorului VIII C diminuat;
- timpul de protrombină şi numărul de trombocite sunt normale.

Alte coagulopatii congenitale

Deficienţele în factorii V, X, XI, protrombină şi fibrinogen conduc la sângerări de importanţă redusă.

Deficienţele în factorul XII, prekalicreină şi kininogen conduc la alungirea timpului parţial de tromboplastină, dar nu au expresie clinică.

Coagulopatii dobândite

Pot apare în afecţiunile hepatice cronice (ciroze hepatice), prin mai multe mecanisme:

- producţie hepatocitară scăzută a tuturor factorilor coagulării (excepţie factorul VIII);
- activitate fibrinolitică crescută (scăderea clearance-ului plasminei şi a sintezei de fibrinogen determină producerea deficitară a cheagului);
- deficitul de vitamină K în sindroamele icterice;
- anomalie mixtă de coagulare şi funcţie plachetară (clearance insuficient al produşilor de degradare ai fibrinei din circulaţie);
- trombocitopenie prin hipersplenism şi inhibiţie medulară în etilismul cronic.

Coagularea intravasculară diseminată este un proces difuz de coagulare apărut în condiţii etiologice particulare: septicemii cu germeni gram negativi, şoc endotoxinic, embolii gazoase, hemoliză acută, leucemie cu promielocite, avort septic, embolie amniotică, eclampsie, muşcături de şerpi veninoşi, insuficienţă hepatică, şoc transfuzional, pancreatită acută.

Eliberarea factorilor de coagulare activaţi şi a procoagulanţilor în circulaţie duce la depunerea de trombi de plachete şi fibrină în vasele mici, cu depleţia intravasculară a factorilor de coagulare (II, V, VII) şi trombocitelor. Consecutiv, apare activarea fibrinolizei, cu dizolvarea fibrinei şi apariţia sângerărilor.

Debutul brutal sau progresiv este marcat de starea de şoc, erupţii echimotice, purpurice, peteşii şi sângerări la nivelul mucoaselor digestivă, urinară, genitală, seroasei peritoneale şi pleurale.

Explorările hematologice arată: trombocitopenie şi anemie normocitară cu fragmentarea eritrocitelor. Timpul de protrombină şi timpul de tromboplastină sunt prelungite.

Fibrinogenul, factorii V şi VIII, trombocitele scad, în timp ce produşii de degradare ai fibrinei sunt crescuţi atât în ser cât şi în urină. Testul de liză a euglobinelor este normal.

Produşii de degradare ai fibrinei, rezultaţi prin acţiunea proteolitică a plasminei asupra fibrinogenului şi fibrinei, se găsesc în cantitate crescută în ser, dar ei pot fi găsiţi, independent de coagularea intravasculară diseminată, în traumatisme,

după intervenţii chirurgicale, ca şi în insuficienţa renală. Produşii de degradare ai fibrinei vor fi investigaţi numai în condiţia prelungirii timpului de trombină. Măsurarea d-dimerilor proveniţi din degradarea fibrinei de către plasmină are specificitate superioară.

Sindroamele fibrinolitice pot fi primitive sau secundare, consecinţă a hiperplasminemiei apărute în cursul carcinoamelor de prostată, leucemiilor acute cu promielocite, intervenţiilor chirurgicale pe cord sau plămân şi se manifestă prin hemoragii severe. Se constată liza rapidă a cheagului şi pozitivarea testului de liză a euglobulinelor.

STĂRILE DE HIPERCOAGULABILITATE (TROMBOFILIA)

Tendinţa la tromboze (trombofilia) poate fi consecinţa unui defect genetic sau dobândit.

Defecte congenitale

Factorul V Leiden, cu mutaţia Arg-506-Ghe şi apariţia rezistenţei la activarea proteinei C, creşte de 7 ori riscul de tromboze venoase profunde la heterozigoţi, iar la homozigoţi de 80 de ori. Riscul de tromboze venoase la femeile heterozigote ce utilizează contraceptive orale creşte de 35 de ori.

Mutaţia în gena protrombinei, cu substituţia G cu A în nucleotidul 20210, creşte de 3 ori riscul de tromboze profunde.

Hiperhomocisteinemia creşte riscul de tromboză venoasă profundă de două-trei ori, nivelele crescute ale homocisteinei fiind proporţional corelate riscului aterogen. Homocisteina afectează direct endoteliul, inhibă expresia trombomodulinei, scade nivelul proteinei C şi creşte nivelul factorului tisular, factorilor V şi XII ai coagulării.

Deficitul de antitrombină III

Este un defect congenital cu transmitere autosomal dominantă şi deficit în sinteza antitrombinei III sau sinteza unei molecule disfuncţionale, cu o funcţie redusă de la 20-50 la 100 000 ori. Nivelul de antitrombină III funcţională este de 40-70%, valorile normale fiind de 70-100%. Intervenţiile chirurgicale, sarcina şi tratamentul cu contraceptive orale cresc riscul trombozelor profunde.

Deficitul în proteina C şi proteina S: ambele reprezintă condiţii transmise autosomal dominant, frecvenţa în populaţie fiind în favoarea primeia.

Trombofilia dobândită

Hiperhomocisteinemia poate apare consecutiv carenţelor de acid folic.

Deficitul dobândit în antitrombină III poate apare în cursul traumatismelor majore, intervenţiilor chirurgicale, proteinuriei importante (sindrom nefrotic) sau consecutiv tratamentului cu contraceptive orale, cu L-asparaginază, în leucemia acută limfoblastică şi în bolile hepatice.

Sindromul antifosfolipidic, prezent în lupusul eritematos diseminat, se însoţeşte de creşterea frecvenţei trombozelor venoase profunde.

Pacienţii cu episoade tromboembolice trebuie investigaţi pentru excluderea afecţiunilor sistemice caracterizate prin trombofilie.

SEMIOLOGIA SPLINEI

Splina, considerată "ganglionul numărul 1 al corpului", este cel mai mare organ limfatic, ce prezintă o structură sinusoidală complexă, cu multiple funcţii, încă insuficient precizate. În sinusoide, eritrocitele îmbătrânite, incluziile intracelulare şi anomaliile membranare vor fi corectate de macrofagele splenice.

Splina realizează răspunsul specific imun umoral şi captarea din circulaţie a bacteriilor încapsulate (Streptococcus pneumoniae, Haemophilus Influenzae, Neisseria meningitidis).

Topografic, splina este situată în hipocondrul stâng, în loja anatomică descrisă clasic de Constantinescu, axul ei lung fiind proiectat pe coasta a X-a, limita superioară la coasta a IX-a şi inferioară la coasta a XI-a pe linia medioaxilară.

Splina normală nu determină modificări ale hipocondrului stâng la inspecţie şi palpare. La percuţie se poate delimita o zonă de matitate, între axilara medie şi axilara posterioară, ce corespunde superior coastei a IX-a şi inferior coastei a XI-a, al cărei ax vertical poate fi de 8-9 cm.

Numai splina mărită de volum poate fi palpabilă. **Palparea** splinei se poate realiza prin metode monomanuale şi bimanuale.

Metodele monomanuale, simplă şi prin acroşare

Bolnavul este poziţionat în decubit lateral drept, cu braţul stâng deasupra capului şi umărul stâng coborât în faţă, membrele inferioare cu flexia gambei pe coapsă şi a coapsei pe bazin. Examinatorul, situat în spatele bolnavului, acroşează cu mâna stângă rebordul costal şi invită bolnavul să inspire profund. În aceste condiţii, o splină mărită va fi accesibilă palpării prin polul său inferior. Polul superior al splinei nu este accesibil palpării. În splenomegaliile de grad 2-5, splina este uşor accesibilă palpării şi în situaţia în care aceasta din urmă se practică cu bolnavul în decubit dorsal.

Metoda Middleton de palpare a splinei se realizează pe bolnavul în decubit dorsal, cu coapsele în semiflexie pe bazin şi genunchii îndepărtaţi, cu braţul stâng al bolnavului flectat şi introdus sub hipocondrul stâng. Examinatorul, situat de partea stângă a bolnavului, palpează prin acroşare mono sau bimanuală polul inferior al splinei, invitând bolnavul să inspire profund.

Splina devine palpabilă abia după ce şi-a dublat sau triplat volumul. Splina mărită poate fi deosebită de pancreas şi rinichiul stâng deoarece prezintă

creneluri pe marginea anterioară şi se deplasează cu respiraţia oblic, de sus în jos, din afară către înăuntru şi din hipocondrul stâng către linia mediană şi către fosa iliacă stângă. Splenomegaliile enorme depăşesc linia mediană şi ajung în jumătatea dreaptă a abdomenului.

Clasificarea Hackett, acceptată de OMS, descrie 6 grade de splenomegalie:

- gradul 0 – absenţa splenomegaliei;
- gradul I – splenomegalie palpabilă la rebord;
- gradul II – splenomegalie ce atinge orizontala trecută la jumătatea distanţei dintre ombilic şi rebordul costal;
- gradul III – splenomegalie ce depăşeşte limita de mai sus, ajungând la orizontala ce trece prin ombilic;
- gradul IV – splenomgalie ce ajunge la o linie orizontală ce trece la jumătatea distanţei dintre ombilic şi simfiza pubiană;
- gradul V – splina depăşeşte linia orizontală ce trece la jumătatea distanţei dintre ombilic şi simfiza pubiană.

Percuţia splinei

Prezenţa splinei evidenţiază la indivizii sănătoşi o zonă de matitate cu contur oval, situată între coasta a IX-a şi a XI-a pe linia axilară medie. Adeseori, sonoritatea gastrică şi a unghiului stâng al colonului estompează matitatea splenică. Perceperea unei matităţi splenice crescute se asociază unei splenomegalii evidente la palpare.

Ascultaţia splinei

Ascultaţia directă sau indirectă, cu ajutorul stetoscopului plasat pe aria de proiecţie a splinei la nivel toracic şi abdominal, poate releva frecături peritoneale, ce apar în situaţia infarctelor splenice, sau propagarea unui suflu sistolic generat de stenoza, anevrismul sau compresiunea arterei splenice. Fistulele arterio-venoase splenice determină perceperea unor sufluri cu caracter continuu, ce pot fi ascultate în hipocondrul stâng, cu propagare largă la baza hemitoracelui stâng.

Simptomatologia sindromului splenomegalic

Simptomatologia este predominent tributară afecţiunii care generează splenomegalia. Splenomegaliile au ca simptomatologie comună: senzaţia de greutate în hipocondrul stâng şi de saţietate precoce datorită compresiunii stomacului, dureri în hipocondrul stâng instalate brusc ce sugerează infarctul splenic. Anemia, infecţia şi sângerările mucoaselor pot apare izolate sau asociate, fiind produse de pancitopenie.

Cauzele splenomegaliei

- Boli inflamatorii:
  - boli ale ţesutului conjunctiv: lupusul eritematos diseminat, sindromul Felty, artrita reumatoidă, poliarterita nodoasă, sarcoidoza, amiloidoza.
- Boli infecţioase acute şi cronice:

- hepatitele virale acute;
- mononucleoza infecţioasă;
- endocarditele infecţioase;
- febra tifoidă;
- septicemiile;
- bruceloza, tuberculoza miliară, luesul;
- malaria, kala-azar, schistosomiaza.

➢ Boli limfoproliferative:
- boala Hodgkin;
- limfoamele;
- leucemia limfatică acută şi cronică.

➢ Boli mieloproliferative:
- leucemiile mieloide acute şi cronice;
- policitemia vera;
- metaplazia mieloidă cu mielofibroză;
- trombocitemia esenţială.

➢ Anemii hemolitice:
- prin defect de membrană a eritrocitului: sferocitoza şi eliptocitoza ereditară;
- prin defecte calitative şi cantitative în sinteza hemoglobinei, enzimopatii ereditare: talasemia, siclemia, deficitul în glucoză 6 fosfat dehidrogenază şi piruvatkinază.

➢ Splenomegalii congestive:
- tromboza sau compresiunea venei porte sau splenice;
- sindromul Budd Chiari;
- boala venoocluzivă hepatică;
- ciroza hepatică;
- pericardita constrictivă;
- insuficienţa cardiacă cronică congestivă.

➢ Tezaurismoze:
- glicogenoze şi mucopolizaharidoze;
- boala Gaucher, Niemann Pick şi Hand Schuller Christian;
- boala Letterer Sive.

➢ Splenomegalia tumorală:
- chist parazitar (chistul hidatic) şi neparazitar;
- splina metastatică (rar);
- sarcomul splenic;
- abcesul splenic;

- hematomul splenic cu evoluţie în 2 sau 3 timpi.

➢ Acromegalia

Splenomegalia enormă este caracteristică pentru malaria cronică, kala-azar, leucemia mieloidă cronică, metaplazia mieloidă cu mielofibroză şi boala Gaucher.

Investigaţia diagnostică

Ecografia abdominală şi computer tomografia simplă şi cu substanţă de contrast dau informaţii asupra dimensiunilor exacte ale splinei, structurii acesteia (chişti, tumori, infarcte, abcese).

Rezonanţa magnetică nucleară este de utilitate maximă în diagnosticul trombozei splenice şi portale.

Studiul frotiului periferic de sânge evidenţiază leucocitoză în infecţiile bacteriene, leucemia mieloidă, limfocitoză în leucemia limfatică cronică, aspecte particulare ale hematiilor în sferocitoză, siclemie, talasemie, metaplazia mieloidă cu mielosclerozã. Splenomegalia congestivă se însoţeşte adesea de hipersplenism mono, bi sau pancitopeniant.

Studiul sângelui medular evidenţiază:

- ➢ hiperplazia seriei mielocitare în sindroamele mieloproliferative;
- ➢ hiperplazia seriei limfocitare în sindroamele limfoproliferative;
- ➢ abundenţa de celule blastice în leucemia acută;
- ➢ măduva hiperplazică pe una sau mai multe linii, în contrast cu celelalte, în citopenia periferică;
- ➢ fibroză în metaplazia mieloidă cu mielosclerozã;
- ➢ mase PAS pozitive în amiloidozã;
- ➢ macrofage încărcate cu lipide în boala Gaucher şi dislipidoze.

Explorarea izotopică cu technetiu 99 este utilă în obţinerea scintigramei splenice, iar studiul cu eritrocite marcate cu crom 57 şi a duratei de viaţă a plachetelor evidenţiază sechestraţia exagerată a acestor elemente în splină.

Markeri biochimici ai afecţiunilor splenice:

- ➢ fosfataza alcalină leucocitară este crescută în sindroamele mieloproliferative, cu excepţia leucemiei mieloide cronice;
- ➢ creşterea fosfatazei alcaline serice este sugestivă pentru infiltraţia ficatului în sindroamele limfoproliferative, mieloproliferative şi metastaze;
- ➢ vitaminemia B_{12} este crescută în sindroamele mieloproliferative, în special în leucemia mieloidă cronică şi policitemia vera;
- ➢ electroforeza proteinelor serice arată hipergamaglobulinemie în splenomegaliile infecţioase (malaria, kala-azar, bruceloza, sarcoidoza, boli de colagen, ciroza hepatică;
- ➢ acidul uric are valoare crescută în sindroamele limfo şi mieloproliferative.

Exagerarea funcției splenice (hipersplenismul)

În hipersplenism, combinații variate ale anemiei, leucopeniei și trombocitopeniei coexistă cu celularitatea crescută a măduvei osoase. De obicei, anemia este moderată, cu hemoglobina între 9 și 11 g/dl, trombocitopenia între 90 000 și 30 000/mm^3 și leucopenie de 3000/mm^3.

Scăderea funcției splenice (hipospleniSmul sau asplenia)

Cauze:

- absența congenitală;
- splenectomia;
- anemia cu celule falciforme ce determină autosplenectomie prin infarcte splenice repetate;
- boala celiacă, colita ulceroasă;
- boala Crohn (30% din cazuri);
- iradiere;
- boala grefei contra gazdei.

Elemente caracteristice:

- corpii Howell Jolly, corpii Heinz;
- scăderea fragilității osmotice;
- risc crescut de infecții prin bacterii încapsulate (50% Streptococcus pneumoniae, 25% Hemophilus Influenzae, Neisseria meningitidis, Streptococcus A, Staphylococcus, Pseudomonas); riscul maxim de infecție este prezent la copiii sub 2 ani și în primii doi ani de la splenectomie.

Absența modificării globulelor roșii după splenectomie sugerează prezența splinelor accesorii. Plachetele, globulele și reticulocitele cresc până la un maximum între a 5-a și a 14-a zi postoperator, pentru ca ulterior să se mențină la valorile maxime ale normalului.

BIBLIOGRAFIE

1. Andreoli, Bennett, Carpentier, Plum, Smith, *Cecil Essentials of Medicine*, third edition, an international edition, W.B. Saunders, 1993.
2. Axford J., *Medicine Blackwell Science Ltd.*, 1998.
3. Babior M.B., Stossel P.T., *Hematology, a pathophysiological approach*, second edition, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, 1990.
4. Bariety M., Bonniot R., Bariety I., Moline I., *Sémiologie médicale*, Masson 1981.
5. Bates B., *A Pocket Guide to Physical Examination and History Taking*, JB Lippincott, 1991.
6. Bates B., Berger M., Muhlhauser I., *Klinische Untersuahung des Patienten*, Schettarer 1993.
7. Bernard G., Levy I.P., Varet B., Chauvel I.P., Rain I.D., Sultan Y., *Hématologie*, Ed. Massen, 1990.
8. Bloom SR, Toohey's Medicine. *A Textbook for students in the Health Care Professions*, ELBS edition of fifteen edition, Churchill Livingstone Medical Division Group, UK Ltd, 1994.
9. Bram I., Dormann A., *Klinik Lutfaden Innere Medizin*, Gustav Fischer Verlag, 1996.
10. Bruckner I.I., *Semiologie Medicală*, Editura Medicală, Bucureşti, 2002.
11. Crawford H.M., *Current Diagnosis&Treatment in Cardiology*, Appleton&Lange, 1995.
12. Epstein O., Perkin D.G., Cookson J., de Bono P.D., *Clinical Examination*, third edition, Mosby Elsevier Science Limited, 2003.
13. Epstein R.I., *Medicine for examinations*, third edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Melbourne, New York, San Francisco and Tokyo, 1996.
14. Davies I.T., *Postgraduate Medicine*, fifth edition, Chapman and Hall Medical, 1991.
15. Davies I.T., *Practical Clinical Medicine*, Butterworth Heinemann, 1992.
16. De Gowin's *Diagnostic Examination*, eighth edition, The Mc Graw-Hill Companies, 2004.
17. Forbes J., *Color Atlas and Text of Clinical Medicine*, 2nd edition, Moshy Wolfe, 1997.
18. Garmer, Delamare, *Dictionnaire des Termes de Medecine*, 22 edition, 1989.
19. Gerok W., Blum H.E., *Hepatologie Usen & Schwanenberg*, Munchen Wien Baltimore 1995.
20. Georgescu D., *Semeiologie Medicală*, Editura Naţional, Bucureşti 2004.
21. Georgescu M., *Semiologie Medicală*, Editura didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1998.
22. Gherasim L. (sub redacţia), *Medicina internă*, volumul I, *Bolile aparatului respirator şi reumatice*, Editura Medicală, Bucureşti, 2000.
23. Gherasim L. (sub redacţia), *Medicina internă*, volumul II, *Bolile cardiovasculare şi metabolice*, Editura Medicală, Bucureşti, 1996.
24. Gherasim L. (sub redacţia), *Medicina internă*, volumul III, *Bolile digestive, hepatice şi pancreatice*, Editura Medicală, Bucureşti 1999.

25. Gherasim L. (sub redacţia), *Medicina internă*, volumul IV, *Bolile aparatului renal*, Editura Medicală, Bucureşti, 2002.
26. Gluhovschi Gh., Sporea I., *Ghid practic de ecografie abdominală*, Helicon, 1999.
27. Goldman L.M., *Principles of clinical electrocardiography*, twelfth edition, Lange Medical Publication, 1986.
28. Gomelle G.L. et al, *A Lange Clinical manual Clinician's Pocket Reference*, 6th edition, Appleton & Lange, 1989.
29. Greenberger M.I. et al, *The Medical Book of Tests*, third edition, Year Book Medical Publisher Library of Congress, 1990.
30. Grigorescu M., Pascu O., *Tratat de gastroenterologie clinică*, volumul I şi II, Editura Tehnică, Bucureşti, 1997.
31. Guillerin C., *Sémiologie Médicale*, Médecine-Sciences Flammarion 2004.
32. Hillis D.L., Lange A.R., Page L.R., *Manual of Clinical problems in cardiology*, fifth edition, Little, Brown and Company 1995.
33. Hope R.A., Longmore I.M., *Oxford Handbook of Clinical Medicine*, Oxford University Press, 1988.
34. Horry J., *Differential diagnostisches Kompendium*, Kerger 1995.
35. Hurst W.I., *Medicine for the Practicing Physician*, third edition, Butterworth Heinemann, 1992.
36. Ionescu-Târgovişte C., *Diabetologie modernă*, Editura Tehnică, Bucureşti 1997.
37. Khan G.M., *On call cardiology*, second edition, W.B. Saunders Company 2001.
38. Lavin M., *Manual of endocrinology and metabolism*, second edition, Little, Brown and Company, Boston/New York/Toronto/London, 1994.
39. Lilach F., Rapper', *Clinical Nephrology*, third edition, Little, Brown and Company, Boston/New York/Toronto/London, 1993.
40. Lowe D.M., Schofield M.P., Grace A.A., *Cardiology Colour Guide*, Churchill Livingstone, 1997.
41. Mardare Gh., *Encefalopatia portală*, Editura Junimea, Iaşi, 1979.
42. Moulin B., Peraldei M.N., *Néphrologie*, édition Ellippes, Paris 2003.
43. Munro F.I., Campbell W.I., *Macleod's Clinical Examination*, tenth edition, Churchill Livingstone 2000.
44. Mut Popescu D., *Hematologie Clinică*, ediţia a II-a, Editura Medicală, Bucureşti, 1999.
45. Phillips I., Murray P., Crocker I., *The biology of Disease*, Blackwell Science, 1995.
46. Plantz M.S., Adler I.M., *Emergency Medicine*, Williams&Wilkins 1998.
47. Popescu I., *Introducere în semiologia medicală*, Editura "Viaţa Medicală Românească", 2003.
48. Pounder R., Hamilton M., *Handbook of Current Diagnosis and Treatment*, Churchill Livingstone, London 1995.
49. Renaud C.M., *Sémiologie & Observation Médicale*, 2ème édition, Epstein & Med-Line, 2001.
50. Romoşan I., *Rinichiul – morfologie clinică*, Helicon, Timişoara 1992.
51. Schrier R.W., *Manual of Nephrology. Diagnosis and Therapy*, third edition, Little, Brown and Company, Boston/New York/Toronto/London, 1990.
52. Sicard D., *L'approche Clinique*, Malvine SA, Paris, 1987.

53. Souhami L.R., Moxham J., *Textbook of medicine*, fourth edition, Churchill Livingstone London 2002.
54. Stanciu C., *Clinical Examination*, volumul I, Editura "Gr. T. Popa" U.M.F. Iaşi, 2003.
55. Strat C., Mardare G., Popescu M. Lungu, Russu G., Semiologie Medicală, UMF Iaşi, 1963.
56. Şerban N., *Medicina Internă*, volumul I, II, III, Editura "Excelsior", Timişoara 1997.
57. Talley M., *Internal Medicine. The essential facts*, Blackwell Scientific Publications 1990.
58. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, seventeenth edition, published by Merck Research Laboratories, 1999.
59. Tierney M.L., Mc Phee I.S., Papadekis A.M., *Current Medical Diagnosis&Treatment*, 36th edition, Appleton&Lange, 1997.
60. Turner R., Blackwood R., *Clinical Skills*, third edition, Blackwell Science, 1997.
61. Ulmeanu V., *Semiologie Medicală*, Ex Ponto, Constanţa, 1996.
62. Van Mess M.M., Chobanian I.S., *Manual of Clinical Problems in Gastroenterology*, Library of Congress, 1994.
63. Wallach I., *Interpretation of diagnostic tests*, seventh edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
64. Waterman E.R., Duban C.S., Meuniu P.S., Kaufman A., *Clinical Problem – Based Learning*, University of New Mexico Albuquerque, 1988.
65. Weatherall D.I., Ledingham G.I., Warrell D.A., *Oxford Textbook of Medicine*, second edition, Oxford University Press, 1990.

- SEMIOLOGIA APARATULUI RENO-URINAR
- SEMIOLOGIA APARATULUI DIGESTIV
- SEMIOLOGIA BOLILOR METABOLICE
- SEMIOLOGIA SÂNGELUI ȘI ORGANELOR HEMATOPOIETICE

ISBN 973-8173-61-2